

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária Nefrologia

Nefropatia IgA

- A propósito de um caso clínico

Cláudia Faria Marques Freitas

JUNHO'2019

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária Nefrologia

Nefropatia IgA

- A propósito de um caso clínico

Cláudia Faria Marques Freitas

Orientado por:

Dra. Sónia Silva

JUNHO'2019

RESUMO

A Nefropatia IgA, também conhecida como Doença de Berger, é a glomerulonefrite primária mais frequente a nível mundial. No entanto, a abordagem a esta doença permanece envolta em dúvidas, alimentadas pela notável heterogeneidade que a caracteriza; a mesma reflete-se epidemiologicamente, através de um gradiente geográfico crescente oeste-este, e também nas suas manifestações clínicas e histológicas. A compreensão da evolução que esta nefropatia acabará por tomar em cada doente permanece um desafio, estimando-se que 30-40% dos indivíduos desenvolva doença renal crónica em estadio terminal. Os fatores preditivos independentes de progressão atualmente aceites são sobretudo clínicos (proteinúria, creatinémia e hipertensão arterial sistémica), tendo-se reconhecido também o papel da histopatologia, mais recentemente (critérios MEST-C). Adicionalmente, pouco se sabe acerca do impacto que uma gestação poderá ter na progressão da doença. Por outro lado, as terapêuticas presentemente disponíveis para uma Nefropatia IgA baseiam-se essencialmente em medidas de nefroproteção e, se necessário, imunossupressão adicional com corticoides ou, em situações mais severas, agentes citotóxicos. Contudo, sendo estas opções pouco específicas, com eficácia limitada e, particularmente no caso da imunossupressão, associadas a importantes efeitos adversos, têm sido procurados novos fármacos, bem como novas formas de seleção terapêutica. Em suma, apesar do muito que se descobriu acerca desta patologia, é ainda longo o caminho a percorrer para que a conheçamos devidamente.

Palavras-chave

Nefropatia IgA; Prognóstico; Biópsia renal; Gravidez; Farmacoterapia.

ABSTRACT

IgA Nephropathy, also known as Berger's Disease, is the most common primary glomerulonephritis worldwide. Still, it is a disease difficult to manage, characterized by a remarkable heterogeneity that is evident not only in its epidemiology (manifesting itself in a west-east geographic gradient), but also both clinically and histologically. To determine the course this nephropathy will follow in each patient remains a challenge, although 30-40% of patients are estimated to progress to end stage kidney disease. Currently, the factors accepted as having independent predictive value of progression are mainly clinical (proteinuria, serum creatinine and systemic hypertension), but the role of histopathology (MEST-C criteria) has also been recognized more recently. Furthermore, the impact a pregnancy can have on the progression of this disease is not fully understood. On the other hand, the therapeutic options presently available for IgA Nephropathy are essentially based on general measures for kidney protection and, if necessary, additional immunosuppression with corticosteroids or, in more severe cases, cytotoxic agents. However, given the unspecific targeting of such options, their limited efficacy and considering the association of immunosuppression to significant adverse effects, new drugs are being investigated, as well as new ways of helping in decision making regarding the therapies available. To sum up, even though a lot has been found about this disease, it is clear there is much yet to be discovered.

Keywords

IgA Nephropathy; Prognostic; Kidney biopsy; Pregnancy; Pharmacotherapy.

O trabalho final exprime a opinião do autor e não da FML.

ÍNDICE

Resumo	1
Abstract.....	2
Índice	3
Abreviaturas.....	4
Introdução	5
Caso Clínico	11
Discussão	18
Diagnóstico e Avaliação Prognóstica	18
A Biópsia Renal	18
Achados Clínico-Laboratoriais	26
O Impacto da Gravidez	32
Risco de Progressão	33
Abordagem Farmacoterapêutica	38
Perspetivas Farmacoterapêuticas Futuras	48
Agradecimentos	50
Anexos	51
Anexo 1 (Valores Laboratoriais de Referência)	51
Anexo 2 (Relatório da Ecografia Renal).....	52
Anexo 3 (Relatório da Biópsia Renal)	52
Anexo 4 (Classificação de Oxford: Critérios MEST-C).....	53
Anexo 5 (Definição de Pré-eclâmpsia)	54
Figuras	55
Figura 1 (Variação da proteinúria e implementação terapêutica de iSRAA ao longo do tempo)	55
Bibliografia.....	56

ABREVIATURAS

Ac - Anticorpo

Ag – Antígeno

APC – Células Apresentadoras de Antígeno

APRIL – *A Proliferation Inducing Ligand*

ARA II – Antagonista do Recetor da Angiotensina II

AZA - Azatioprina

BAFF ou **BlyS** – *B-cell Activating Factor* ou *B-Lymphocyte Stimulator*

BR – Biópsia Renal

CYF – Ciclofosfamida

DAMP – *Danger-Associated Molecular Patterns*

DRC – Doença Renal Crónica

DRCT – Doença Renal Crónica em Estadio Terminal

ECR – Ensaio Clínico Randomizado

GN – Glomerulonefrite

GNP – Glomerulonefrite Primária

GWAS – *Genome Wide Association Study*

HBA – Hospital Beatriz Ângelo

HGM – Hemoglobina Globular Média

HTA – Hipertensão Arterial

IKSB – *International Kidney Biopsy Survey*

IECA – Inibidor do Enzima Conversor da Angiotensina

IgA1PG – Imunoglobulina A1 Pobre em Galactose

IHQ – Imunohistoquímica

IκB – Inhibitor of kappa B

IMF – Imunofluorescência

iSRAA – Inibidor(es) do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

LES – Lúpus Eritematoso Sistémico

MEC – Matriz Extracelular

MHC – *Major Histocompatibility Complex*

MFM – Micofenolato Mofetil

NF-κB – *Nuclear Factor kappa B*

NIgA – Nefropatia IgA

PAMP – *Pathogen-Associated Molecular Pattern*

SRAA – Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

Syk – Tirosina Cinase Esplénica

TACI – *Transmembrane Activator and CAML Interactor*

TA – Tensão Arterial Sistémica

TFG – Taxa de Filtração Glomerular

TGF – *Transforming Growth Factor*

TLR – *Toll-Like Receptor(s)*

TNF – *Tumor Necrosis Factor*

TRF – *Targeted Release Formulation*

TSR – Terapêutica de Substituição Renal

VGM – Volume Globular Médio

RPC – Relação proteinúria/creatinúria

INTRODUÇÃO

A Nefropatia IgA (NIgA) é a glomerulonefrite primária (GNP) mais frequente a nível mundial, contando com uma incidência global de pelo menos 2.5 por cada 100 000 indivíduos/ano. [1] Afeta predominantemente jovens adultos, apresentando um pico de incidência na segunda e terceira décadas de vida, sendo que as diferenças entre género se verificam somente na raça caucasiana, onde o feminino é duas vezes mais atingido. O seu diagnóstico é estabelecido imunohistologicamente, através da presença dominante ou codominante de depósitos glomerulares de IgA. Apesar da aparente simplicidade da sua definição imunohistológica, trata-se de uma doença caracterizada por importante variabilidade em várias frentes – epidemiológica, histopatológica e clínica. [2] Não obstante, estima-se que em 30-40% dos doentes o seu curso siga irremediavelmente para doença renal crónica terminal (DRCT), 20 a 30 anos após o diagnóstico, obrigando a um olhar mais atento sobre as variáveis que a compõem. [3]

De acordo com registos de biópsias renais (BR) internacionais (*International Kidney Biopsy Survey*, IKSb), a sua frequência segue um gradiente geográfico crescente oeste-este, perfazendo apenas 12% de todas as doenças glomerulares nos E.U.A., enquanto nos países desenvolvidos asiáticos é responsável por 40%. [4] Na Europa, dados apontam para que 22% das GN sejam NIgA, havendo maior registo da doença nos países nórdicos comparativamente aos do sul. [4, 5] Adicionalmente, em Portugal a NIgA detetada por BR tem uma prevalência de aproximadamente 31%, sendo uma das mais frequentes. [6] As diferenças encontradas ao longo do globo poderão resultar de fatores vários, incluindo de interações entre o contexto ambiental e genético ou das políticas de investigação da doença que assistem distintamente as populações. Efetivamente, verifica-se maior número de casos detetados em locais que executam amplamente análises urinárias e BR, refletindo diferentes condições de acesso aos cuidados de saúde [3, 7] Por outro lado, estudos de associação pangenómicos (*Genome Wide Association Study*, GWAS) descobriram um leque de genes candidatos e alelos protetores e de risco, através dos quais foi revelada maior suscetibilidade para a NIgA em indivíduos asiáticos, seguidos dos europeus e, finalmente, africanos, concordante também com o gradiente de incidência observado entre o norte e sul da Europa. No total, o risco genético demonstrou-se responsável por cerca de 5% da heterogeneidade de incidências. [5, 8] Não obstante, o papel dos fatores ambientais parece igualmente significativo, já que a análise baseada no

IKSB evidenciou ausência de correspondência nas incidências entre os indivíduos dos EUA e os residentes nos países de seus ancestrais comuns. [4]

Do ponto de vista fisiopatológico, a NlgA tem cariz autoimune. Na tentativa de explicar os seus mecanismos, Suzuki *et al.* propuseram o modelo *Multi-Hit*, onde reuniram o que se sabe sobre as intrincadas interações entre fatores ambientais e genéticos conhecidos até ao momento. [9, 5]

Segundo esse modelo, o primeiro *hit* consiste na existência aumentada de níveis séricos de imunoglobulina A1 pobre em galactose (IgA1PG). Este achado é frequente em indivíduos com esta nefropatia, e associa-se à presença de depósitos glomerulares homónimos. [9] Fisiologicamente, a IgA1 é, dentro das subclasses de IgA (esta sendo a principal classe de anticorpos encontrada nas secreções exócrinas e superfícies das mucosas), a que predomina em circulação, perfazendo aproximadamente 85% do total de IgA. Na sua estrutura monomérica encontram-se duas *hinge regions*, cada uma com até 9 locais de ligação para O-glicanos (ligando, no entanto, apenas 3 a 6), os quais, por sua vez, consistem mais frequentemente num composto dissacárido de N-acetilgalactosamina e galactose, mono ou di-sializado. A IgA1 que ocorre naturalmente no plasma apresenta-se fortemente galactosilada e principalmente sob a forma de monómeros, enquanto que a presente nas secreções é tipicamente pobre em resíduos de galactose e polimérica. Porém, na maioria dos doentes com NlgA, a IgA1 preponderante na circulação plasmática é hipogalactosilada e polimérica. Não sendo claro o local e a razão dessa produção adulterada, várias são as causas sugeridas. Por um lado, pode o processamento pós-traducional da imunoglobulina estar intrinsecamente adulterado, por exemplo por diminuição da atividade do enzima 3- β -galactosaminiltransferase (*locus* C1GalT1) ou da sua chaperona (*locus* COSMC ou C1GalT1C1). O aumento da atividade da α -N-acetilgalactosaminida- α -2,6-sialiltransferase 2 (*locus* ST6GalLNac-II), que tem como função limitar a galactosilação, é outra possível causa desse tipo de anomalia. [10, 11] Por outro lado, pode haver desregulação imunitária afetando a resposta das mucosas ao desafio antigénico e culminando na hiperprodução de IgA de fenótipo mucoso, síntese esta procedente da ativação dos linfócitos B, quer dependente de linfócitos T (mediada pelas suas citocinas), quer independente (decorrente da intervenção do sistema imune inato, via TLR). Com efeito, estudos GWAS detetaram genes de suscetibilidade para a NlgA, em *loci* do complexo MHC II (salientando-se o *locus* HLA-DQB1/DQA1/DRB1), envolvidos nos mecanismos de processamento e apresentação antigénicos da imunidade adaptativa, tendo sido inclusivamente este o *locus* com maior sinal de associação nos

referidos estudos. [8, 12-14] No caso da afeção da imunidade inata, a sua influência suspeita-se pela observação de expressão aumentada de *Toll-like receptors*, ou do comprometimento das vias de BAFF/BlyS e APRIL. As últimas são citocinas da família TNF, estruturalmente associadas e envolvidas na maturação dos linfócitos B e mudança de classe para plasmócitos produtores de IgA ao nível do trato digestivo. Acerca destas, foram também identificados potenciais alelos de risco para a NlgA nos estudos pangenómicos, nomeadamente no *locus* TNFSF13, que codifica APRIL (sendo expectável, ainda, o papel de TNFS13B, codificador de BAFF, e TNFRSF13B, codificador do recetor TACI, que é reconhecido por ambas as citocinas). Genes adicionais foram assinalados nestes estudos, nomeadamente relacionados com a hiperprodução da IgA pelos linfócitos das mucosas (como o *locus* de HORMAD2/LIF/OSM), ou envolvidos na regulação dessa produção no trato gastrointestinal (CARD9; ITGAM-ITGAX), incluindo vias que influenciam indiretamente essa regulação (*locus* DEFA, codificador de α -defensinas, que controlam a microbiota existente no tubo digestivo). [5, 8, 13-21] O tecido linfoide associado à mucosa respiratória, particularmente as amígdalas, estará também envolvido, tendo mostrado a sua quota de produção de anticorpos/antígenos de IgA1PG polimérica no seguimento de infeções respiratórias altas, o que pode explicar as exacerbações da doença, após eventos infecciosos envolvendo as vias respiratórias. [22] Adicionalmente, alguns estudos sugerem hereditariedade para o excesso de IgA1PG sérica (mas não de IgA total) encontrado na maioria dos doentes, já que tais valores parecem surgir em 25% dos familiares de indivíduos com NlgA esporádica com o mesmo traço. A sua transmissão parece ser autossómica dominante. [23]

Porém, nem todos os indivíduos com níveis desproporcionais de IgA1PG circulantes manifestam a doença, pelo que, não sendo esta nociva por si só, um segundo *hit* é necessário: a existência de autoanticorpos anti-IgA1PG. [9] Tratam-se de IgG e IgA1 específicas, não sendo clara até à data, uma vez mais, sua origem exata. A sua produção pode seguir-se simplesmente ao reconhecimento dos neoepítomos do próprio, resultantes da exposição da *hinge region* da IgA1, devida à ausência de galactose no O-glicano adicionado. Contudo, admite-se igualmente poderem ser anticorpos sintetizados contra epítomos glicoproteicos de paredes celulares microbianas, configurando depois, por mimetismo molecular, reações cruzadas com a IgA1PG do próprio. Tais respostas podem, por sua vez, ser promovidas pelos *loci* permissivos do MHC II, que se viu poderem influenciar também o *hit* 1. [8, 12-14] Para além disso, foram encontradas modificações

na IgG anti-IgA1PG de doentes com NlgA, oriundas de uma mutação somática, que lhes confere a afinidade necessária para o estabelecimento da ligação imune, contrastando com a baixa capacidade de ligação das mesmas IgG de indivíduos saudáveis. [24]

Assim, a IgA1PG é reconhecida pelos autoanticorpos antiglicanos específicos, formando-se imunocomplexos circulantes, com potencial nefritogénico, configurando o terceiro *hit*. [9] Este passo poderá ser modulado pela menor depuração sistémica (que é sobretudo hepática) da IgA1PG e seus complexos. Para este condicionamento pode contribuir a diminuição da expressão dos seus recetores Fc α (CD89), observada na superfície de fagócitos circulantes de doentes com NlgA (recetores estes que também existem nas células de Kupffer), como consequência da sua maior ocupação pela IgA1 elevada. [25] Como consequência da junção com a IgG, a depuração hepática dos complexos de IgA1PG pode ainda ser barrada ao nível dos espaços de Disse, decorrente do acréscimo de massa molecular ou do bloqueio da ligação da IgA1 ao seu recetor asialoglicoproteína. [26]

Finalmente, o quarto *hit* surge aquando da deposição (sendo que alguns investigadores alegam formação *in situ*) daqueles imunocomplexos no mesângio, com consequente ativação celular e lesão renal. [9] O facto de se alojarem especificamente nesse local dever-se-á não só às suas dimensões, em conjugação com a estrutura histológica e hemodinâmica glomerulares, mas também a determinados recetores das células mesangiais, dos quais se tem destacado o da transferrina (CD71, conquanto o seu conhecimento ainda seja limitado), e componentes da matriz mesangial. [3] Uma vez depositados, os imunocomplexos contendo IgA1PG polimérica ativam as células mesangiais, o sistema de complemento e o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). No mesângio, isso reflete-se na produção de mediadores pró-inflamatórios, quimiotáticos e pró-fibróticos, de entre os quais as citocinas TNF α , TGF β e Il-6 e a angiotensina II. Localmente, como consequência, assiste-se ao recrutamento celular, hiperproliferação mesangial e expansão da matriz extracelular (MEC) correspondente, bem como, em situações mais severas, formação de crescentes. Contudo, estes mediadores, sobretudo o TNF α , ativam também outras células do nefrónio, despoletando uma rede de cascatas inflamatórias com efeitos autócrinos e parácrinos entre os diversos tipos celulares. No imediato, afetam os podócitos, modificando a sua expressão génica no sentido de uma sobreprodução de fatores humorais semelhantes e recetores de TNF α , sendo que, ao serem ativados, os podócitos induzem, neles próprios, não só um estado inflamatório crónico, mas também mecanismos apoptóticos. Por sua vez, a podocitopenia

resulta em perda da integridade seletiva da barreira de filtração glomerular, permitindo a passagem de proteínas para o espaço urinário e a sua interação em massa com o epitélio tubular. Os fatores humorais assim chegados aos túbulos renais, somam-se aos provenientes dos capilares pós-glomerulares, intensificando neste compartimento do nefrônio os efeitos da IgA1PG depositada no mesângio. Por fim, ocorre fibrose túbulo-intersticial, atrofia tubular e glomerulosclerose. [27, 28, 29] Outro elemento envolvido na patologia, é o sistema de complemento, cuja ativação ocorrerá através das vias da lectina e alternativa. Inclusive, estudos GWAS apontam para a importância do fator H e fatores do complemento com ele relacionados (CFH/CFHR) como permissivos na indução da via alternativa. O efeito da ativação deste sistema parece ser o de amplificar a extensão da lesão glomerular ao reforçar a ativação mesangial e, conseqüentemente, a comunicação cruzada mesângio-podocítico-tubular. [8, 13, 30-32]

Assim sendo, a NIgA repercute-se histologicamente na presença, evidenciada por técnicas de imunohistoquímica (IHQ) ou imunofluorescência (IMF), de depósitos essencialmente mesangiais de imunocomplexos de IgA, fundamentalmente IgA1 polimérica, e também, por vezes, de IgG e IgM, bem como fragmentos indiciadores da ativação do sistema de complemento pelas vias mencionadas. Como resposta celular, poder-se-ão depois encontrar na microscopia ótica desde vários graus de hiperplasia, principalmente mesangial, com aumento associado da MEC, até lesões glomerulares crescênticas, necróticas ou glomerulosclerose avançada. Não obstante, em casos menos frequentes, a NIgA é também passível de se apresentar sob a forma de lesões mínimas (na microscopia ótica).

Já do ponto de vista clínico, ainda que seja uma doença sistêmica, uma vez que os imunocomplexos são achados no compartimento plasmático, a NIgA tem afeição predominantemente renal. No entanto, as suas traduções clínicas são múltiplas. O mais habitual é a presença de micro-hematúria persistente assintomática, geralmente associada a proteinúria, raramente nefrótica, a qual pode estar ausente em mais de 10% dos casos. Também pode existir hematúria macroscópica, estando descrita, nalguns doentes, relação entre a ocorrência desses episódios e infeções respiratórias superiores ou gastrointestinais até 72 horas antes. [33] Não obstante, alguns casos manifestam-se por uma insuficiência renal aguda, traduzindo uma glomerulonefrite (GN) com transformação crescêntica e condicionando rápida evolução da insuficiência renal. Embora menos frequentemente, pode ocorrer um quadro de lesão renal aguda no contexto de necrose tubular, decorrente de um bloqueio eritrocitário associado a um episódio de hematúria maciça, situação que

se apresenta de forma autolimitada. Por outro lado, em situações raras a manifestação inaugural da doença poderá ser um síndrome nefrótico, manifestado sobretudo em crianças.

Em virtude da heterogeneidade de apresentações e do conhecimento parcial das vias fisiopatológicas subjacentes, pode ser difícil entender qual a evolução clínica da NIgA em cada doente e como intervir nessa evolução. Não existem, até à data, biomarcadores laboratoriais validados para estratificação do risco individual e auxílio à decisão terapêutica nesta doença, sendo limitado o contributo dos fatores admitidos atualmente como preditivos independentes de progressão. Estes consistem em variáveis clínicas e histopatológicas, nomeadamente proteinúria, hipertensão arterial (HTA) e creatinémia, hiper celularidade mesangial, endocapilar, glomerulosclerose segmentar, fibrose túbulo-intersticial/atrofia tubular e crescentes ativos (critérios MEST-C), que contudo, são inespecíficas e manifestas apenas quando já há lesão renal significativa. Por sua vez, as possibilidades de tratamento correntemente disponíveis permanecem genéricas e apenas incidentes nos mecanismos finais da patologia (essencialmente inibição do SRAA), além de imunossupressão sistémica. [2, 33-35] Com o seguinte caso clínico propõe-se uma análise do risco de progressão, integrando o possível impacto de uma gravidez, de uma NIgA típica, partindo-se depois para o estudo das terapêuticas farmacológicas disponíveis e das novas formas abordagem em investigação.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino, 39 anos de idade, leucodérmica, natural de Vila Nova de Foz Côa, residente em Camarate (Loures) desde há 8 anos, casada e com uma filha, saudável, de 34 meses. Licenciada em Comunicação Social, trabalha atualmente no *call centre* de uma empresa de estudos de mercado e sondagens.

Esta doente, que não tinha história pessoal de doenças conhecidas e era aparentemente assintomática, foi referenciada da consulta de Medicina Geral e Familiar com deteções sistemáticas de hematúria microscópica em análises esporádicas, cujo início temporal não sabe especificar (“desde sempre”, segundo informação colhida [*sic*]) e desvalorizadas até 2013. Nessa altura, realizou análise à urina de 24h que indicou proteinúria (700mg/24h), tendo sido encaminhada para a consulta da especialidade de Nefrologia do Hospital Beatriz Ângelo (HBA) para investigação.

Relativamente à sintomatologia, a doente referia perceção fortuita de urina espumosa, negando hematúria macroscópica, edema dos membros inferiores ou facial, ou outras queixas afetas ao sistema urinário. Negava, igualmente, a ocorrência de eventos trombóticos, propensão para hemorragias ou equimoses, bem como outras queixas sistémicas.

Dos antecedentes pessoais de então, salientavam-se consumo de tabaco (2.4 UMA, que terá cessado em 2014), de álcool (10g por dia, à refeição) e sedentarismo. Como medicação habitual, a doente fazia anticoncetivo oral combinado (Mercilon®). Não tinha história de doenças, internamentos ou cirurgias prévias, referindo inclusivamente avaliações ginecológicas e citológicas sem alterações. Não apresentava intolerâncias ou alergias alimentares ou medicamentosas.

Quanto a antecedentes familiares, negou história de doença renal conhecida, hematúria e surdez ou HTA em idades precoces.

Já no exame objetivo realizado na primeira consulta de Nefrologia do HBA, destacou-se ausência de edema periférico, tensão arterial (TA) de 123/66mmHg e frequência cardíaca de 78bpm.

Assim, suspeitando-se de nefropatia, foram realizadas análises sanguíneas e urinárias que demonstraram função renal mantida e ausência de repercussões hematológicas (*tabela 1*). A confirmação de proteinúria, sub-nefrótica (1142mg/24h), para além da microhematúria, motivou o início de terapêutica com perindopril 4mg diários. Por outro lado, o estudo de possíveis etiologias permitiu excluir infeções virais

ou doenças autoimunes com repercussão sistêmica; apenas o anticorpo IgA apresentou níveis elevados (*tabela 1*; os valores de referência poderão ser consultados no *anexo 1*).

Tabela 1

		17/02/2014
Hematologia	Eritrócitos	$4.61 \times 10^{12}/L$
	Hemoglobina	12.0g/dL
	Volume Globular Médio (VGM)	79fL
	Hemoglobina Globular Média (HGM)	26pg
Bioquímica	Ureia	40mg/dL
	Creatinina	0.77mg/dL
	Ácido Úrico	6.2mg/dL
	Triglicéridos	88mg/dL
	Colesterol Total	197mg/dL
	Colesterol da fração HDL	75mg/dL
	Colesterol da fração LDL	104 mg/dL
	Sódio (Na)	141mmol/L
	Potássio (K)	4.0mmol/L
	Cloro (Cl)	104mmol/L
	Albumina	3.4g/dL
Imunologia/ Imunoserologia	Imunoglobulina A (IgA)	327mg/dL
	Fração C3c do Complemento (C3)	146mg/dL
	Fração C4 do Complemento (C4)	50mg/dL
	Anticorpos (Ac) anti-nucleares (ANA)	Negativo
	Ac anti-citoplasma dos neutrófilos (ANCA)	Negativo
	HIV (Antigénio [Ag] p24 + Ac HIV1/2)	Negativo
	Hepatite B, Ag HBs	Negativo
	Hepatite C, Ac anti-VHC	Negativo
Urina 24h	Proteínas totais	1142mg/24h
Urina II	Proteínas	++ (0.30-1.0g/L)
	Hemoglobina	+++
Sedimento urinário	Células epiteliais	Raras
	Leucócitos	Raros (<5/campo)
	Eritrócitos	Alguns (5-10/campo)

Do ponto de vista imagiológico, a ecografia renal (realizada a 27/03/2014) não apresentou alterações patológicas (*anexo 2*). A BR (realizada a 26/03/2014) revelou-se

compatível com o diagnóstico de NIGa, com IMF positiva apenas para depósitos segmentares de IgA (e IgM). Estes associavam-se a proliferação mesangial em mais de metade dos glomérulos, sem evidência de hiper celularidade endocapilar, glomerulosclerose, atrofia tubular ou fibrose intersticial significativas, referindo igualmente “cápsulas e espaços de Bowman normais” (correspondendo, na Classificação de Oxford de então, a M1, E0, S0, T0; *anexo 3*).

Permanecendo com o mesmo esquema terapêutico antiproteinúrico, a NIGa da doente seguiu um curso estável, tendo aquele inibidor do enzima conversor da Angiotensina (iECA) possibilitando melhoria crescente da proteinúria, que se fixava em 188mg/24h à data da consulta de dezembro de 2014. Nesta altura, a uricémia também se encontrava dentro dos intervalos normais (4.9mg/dL).

Com a doença clinicamente controlada, a doente engravidou pela primeira vez em janeiro de 2015, referindo ter sido seguida na consulta de Obstetrícia de alto risco do HBA, devido à sua patologia renal. Por volta da 2ª semana de gestação, suspendeu toda a medicação habitual, passando a fazer apenas suplementação com ferro, ácido fólico e iodeto de potássio e, ainda, ácido acetilsalicílico 100mg diários.

Às 26 semanas de gestação, as avaliações laboratoriais foram compatíveis com um estado de hiperfiltração renal gravídico fisiológico, não revelando retenção azotada ou desequilíbrios iónicos, mas demonstraram aumento dos valores de proteinúria (1016mg/24h; *tabela 2, coluna 1*). Do ponto de vista sintomatológico, a doente referia ocorrência, a partir da 22ª semana de gestação, de edema simétrico dos membros inferiores, matinal, com agravamento vespertino, que nunca terá ultrapassado o nível maleolar, admitindo também a perceção de urina espumosa. Ainda assim, os valores de TA não terão aumentado nesta altura (registou-se 112/54mmHg, na consulta de Nefrologia de 15/06/2015, às 24 semanas de gestação).

No entanto, às 37 semanas de gestação, além de elevação da proteinúria para valores nefróticos (3562mg/24h), que atingiram o máximo alguma vez registado nesta doente e se acompanharam de agravamento da hipoalbuminémia pré-gravídica (*tabela 2, coluna 2*), detetou-se HTA (171/70mmHg), configurando um quadro de pré-eclâmpsia. Todavia, não terá havido agravamento sintomatológico, tendo sido negadas outras manifestações características de complicações do quadro pré-eclâmpico (cefaleias, visão turva ou escotomas, dor epigástrica ou no hipocôndrio direito, equimoses fáceis, dispneia ou icterícia). Por sua vez, a informação laboratorial disponível demonstra não ter havido trombocitopenia, retenção azotada ou desequilíbrios iónicos (*tabela 2, coluna 2*). Não terá

ocorrido Síndrome HELLP, não existindo também história de convulsões indicativa de evolução para eclâmpsia. O parto foi induzido às 39 semanas de gestação (27 de setembro de 2015), no HBA, não se tendo destacado, além do supracitado, outras intercorrências materno-fetais relevantes durante a gravidez, parto ou puerpério.

Tabela 2

		<i>Coluna 1</i>	<i>Coluna 2</i>
		29/06/2015 (26 semanas de gestação)	16/09/2015 (37 semanas de gestação)
Hematologia	Plaquetas	246 000/ μ L	267 000/ μ L
Bioquímica	Ureia	.	32mg/dL
	Creatinina	0.48mg/dL	0.55mg/dL
	Aspartato-aminotransferase (AST/GOT)	29UI/L	.
	Alanina-aminotransferase (ALT/GOT)	34UI/L	.
	Na	139mmol/L	138mmol/L
	K	4.0mmol/L	3.7mmol/L
	Cl	103mmol/L	106mmol/L
	Albumina	.	2.1g/dL
Prova de depuração da creatinina		150mL/min/1.73m ²	.
Urina 24h	Proteínas totais	1016mg/24h	3562mg/24h
Urina II	Proteínas	Vestígios	++++ (3.0g/L)
	Hemoglobina	+++	+++
Sedimento urinário	Células epiteliais	Raras	Raras
	Leucócitos	Raros (<5/campo)	Raros (<5/campo)
	Eritrócitos	Muitos (10-30/campo)	Muitos (10 – 30/campo)

No pós-parto, a doente permaneceu sem qualquer medicação, pelo facto de se encontrar a amamentar. À data da primeira consulta de Nefrologia após o parto, a proteinúria retomara a valores sub-nefróticos (896mg/24h), embora com aumento relativamente ao período pré-gravídico e manutenção da hipoalbuminémia (2.8g/dL). Os parâmetros de retenção azotada permaneceram sem alterações. Por outro lado, registou-se anemia com VGM e HGM próximos do limite inferior do normal, e hipercolesterolemia (colesterol total: 258mg/dL; fração LDL: 178mg/dL; *tabela 3*). Clinicamente, salientou-se, positivamente, a ausência de edema ou TA elevada (118/59mmHg).

Tabela 3

		02/11/2015
Hematologia	Eritrócitos	$4.55 \times 10^{12}/L$
	Hemoglobina	11.4g/dL
	VGM	83fL
	HGM	27pg
Bioquímica	Ureia	45mg/dL
	Creatinina	0.76mg/dL
	Triglicéridos	90mg/dL
	Colesterol Total	258mg/dL
	Colesterol da fração LDL	178 mg/dL
	Na	143mmol/L
	K	4.0mmol/L
	Cl	110mmol/L
	Albumina	2.8g/dL
Prova de depuração da creatinina		101mL/min/1.73m ²
Urina 24h	Proteínas totais	896mg/24h
Urina II	Proteínas	++ (0.30 – 1.0g/dL)
	Hemoglobina	+++
Sedimento urinário	Células epiteliais	Raras
	Leucócitos	Raros (<5/campo)
	Eritrócitos	Muitos (10 – 30/campo)

Entretanto, na consulta de janeiro de 2016, a doente apresentava uma proteinúria elevada (1300mg/24h), com melhora, no entanto, dos valores de albuminémia (3.5g/dL) e colesterolémia (colesterol total: 173mg/dL; fração LDL: 103mg/dL). Foi aconselhada a reiniciar a farmacoterapia nefroprotetora quando terminasse o período de amamentação, o que ocorreu em abril de 2016, altura em que retomou a toma de perindopril 4mg diários (e, ainda, Mercilon®).

Não obstante, dada a persistência de proteinúria de cerca de 1000mg/24h e hiperuricémia de 7.8mg/dL, em setembro de 2016, foi necessário aumentar a dose diária do iECA para 8mg, e iniciar alopurinol 100mg.

Em março de 2017, por queixas de tosse seca persistente, fez-se substituição do iECA perindopril pelo antagonista dos recetores de Angiotensina II (ARA II) ibesartan, na dose diária de 150mg. Além disso, verificou-se novamente hipercolesterolémia (colesterol total: 266mg/dL; fração LDL: 162mg/dL), pelo que foi prescrita atorvastatina 10mg diários.

Já em novembro de 2017, foi detetada anemia (hemoglobina: 10.8g/dL), embora a doente admita ter feito doação de sangue por 2 vezes nesse último ano. Consequentemente, foi medicada com sulfato ferroso 329.7mg diários. Observou-se, também, aumento dos valores de creatinina quinase (CK/CPK: 809UI/L), apesar da ausência de sintomas relacionados (mialgias), pelo que deixou de ser prescrita atorvastatina.

Na última avaliação efetuada (à data da colheita da história clínica), em julho de 2018, a doente não manifestou progressão do quadro clínico (mencionou apenas notar, esporadicamente, presença de espuma na urina). Ao exame objetivo, apresentava pulsos rítmicos, regulares, simétricos, com 80bpm, frequência respiratória de 16cpm e TA medida na posição sentada de 105/64mmHg. As mucosas encontravam-se descoradas, mas hidratadas. A auscultação cardíaca revelou S1 e S2 normofonéticos, rítmicos e regulares, sem sopros, extrassons ou atrito pericárdico audíveis, tendo-se auscultado, a nível pulmonar, murmúrio vesicular mantido e simétrico, sem modificação dos tempos inspiratório/expiratório ou ruídos adventícios. Não se observou edema periférico (sinal Godet ausente). Laboratorialmente, entretanto, os valores de proteinúria têm vindo a aumentar; além da hematúria microscópica (+++), apresentava proteinúria de 1312mg/24h, mantendo albuminémia e parâmetros sanguíneos iónicos e de retenção azotada sem alterações significativas (albumina: 3.5g/dL; ureia: 41mg/dL; creatinina: 0.71mg/dL; Na: 141mmol/L; K: 4.3mmol/L; Cl: 108mmol/L; Cálcio [Ca]: 9.2mmol/L;

Fósforo inorgânico [P]: 4.0mmol/L). Apesar do suplemento de ferro anteriormente prescrito, os parâmetros hematológicos permaneceram próximos do limite inferior do normal (hemoglobina: 12g/dL; VGM: 81fL; HGM: 26pg), tendo o estudo do ferro mostrado valores nos intervalos normais (ferritina: 63.1µg/L). Ainda na bioquímica sanguínea, registaram-se valores controlados de ácido úrico (5.5mg/dL), lípidos (colesterol total: 89mg/dL; fração LDL: 92mg/dL; triglicéridos: 106mg/dL) e CK/CPK próximo do normal (148UI/L).

Deste modo, além da farmacoterapia geral que fazia (Mercilon®, escitalopram 10mg diários e zolpidem 10mg diários, estes dois últimos que faz em períodos de maior ansiedade por exigência laboral), manteve-se sob alopurinol, tendo-se aumentado a dose de ibesartan para 300mg diários, na tentativa de melhorar os valores de proteinúria. Para efeitos de compreensão, a **figura 1** (em anexo) ilustra a evolução da sua proteinúria, em relação com a terapêutica de iSRAA implementada, ao longo do tempo.

DISCUSSÃO

O caso clínico descrito apresenta uma doente encaminhada para a nefrologia por hematúria microscópica persistente e proteinúria subnefrótica. O quadro clínico-laboratorial de uma NIgA contém informação importante para a percepção do risco de progressão da doença, e serve de base para a implementação terapêutica. Não obstante, a documentação das lesões histológicas renais complementa essa avaliação prognóstica, podendo vir a revelar-se útil também na tomada de decisões sobre o tratamento. De seguida, é debatido o impacto prognóstico conhecido e suspeito destes parâmetros, considerando sobretudo os encontrados na doente deste caso, e integrando o significado das variações que se têm observado, especialmente desde a gravidez.

DIAGNÓSTICO E AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA

A Biópsia Renal

I. IMUNOHISTOLOGIA

A alteração central necessária ao diagnóstico observa-se sob o microscópio ótico com técnicas de IMF ou IHQ e consiste na presença de depósitos glomerulares de imunocomplexos contendo IgA em predominância ou, pelo menos, codominância, com intensidade mínima qualificada em 1+. [2] O envolvimento glomerular é tipicamente global (acometendo >50% de cada tufo capilar) e difuso (envolvendo \geq 50% dos glomérulos observados), embora possa também ser focal em fases iniciais da doença ou após tratamento, por exemplo. [31] Quanto à localização precisa da IgA, referida normalmente como mesangial, a microscopia eletrónica revela que ocorre principalmente na região paramesangial (entre a membrana basal glomerular e o mesângio). No entanto, alguns depósitos podem encontrar-se ocasionalmente no subendotélio capilar e, em casos menos frequentes, na região subepitelial. Particularmente, a deposição nas paredes dos capilares glomerulares, encontrada em cerca de 1/3 das BR, constitui um achado que se associou a pior prognóstico renal nos estudos de D'Amico *et al.*, bem como a maior atividade histológica (em específico, maior hiper celularidade mesangial e endocapilar) nos de Bellur *et al.* Contudo, não tendo demonstrado correlação com a rapidez de declínio da função ou a sobrevivência renais, encontra-se excluído do conjunto de critérios histológicos atualmente aceites como preditivos de progressão da doença. [33, 35, 36] Já do ponto de vista molecular,

esta IgA representa, na sua maioria, IgA1 polimérica, sendo que na sua composição podem existir cadeias leves λ e κ , com predomínio ligeiro das primeiras. [3] Um dos pontos que distingue a deposição extensa de IgA que assiste a nefropatia idiopática, da deposição decorrente de uma infecção – especialmente a GN estafilocócica – é a preponderância da positividade para as cadeias κ na última. Por outro lado, nesta GN secundária específica serão frequentes os depósitos subepiteliais de IgA além dos mesangiais e pode, ainda, a predominância imunohistológica pender para a detecção de C3, a par da referida IgA.

Na NIgA, podem ser encontrados imunocomplexos contendo IgG (observados em 25-32% dos casos), em quantidade variável, ainda que apenas acessoriamente, e/ou IgM (esta a única revelada na IMF da BR do caso exposto). No caso da IgM, a sua marcação poderá ser mais intensa nas áreas escleróticas. [2, 36, 37] Não obstante, a codeposição mesangial de IgG é a que tem evidenciado possível impacto na patogénese da NIgA, tendo sido associada a maior gravidade na evolução clínica e maior presença de lesões proliferativas (hipercelularidade mesangial e endocapilar). [33, 36] Num estudo coreano recente, esta alteração histológica correlacionou-se com maior progressão para DRCT ou decréscimo de 50% da TFG, fator preditivo que se demonstrou independente dos parâmetros clínicos e dos histológicos MEST, aumentando inclusivamente a capacidade prognóstica dos últimos. [37] Ainda assim, esta correlação não foi provada nos estudos de Bellur *et al.*, que foram realizados com o propósito de determinar se teria potencial de valor preditivo acrescido ao dos critérios MEST. [35, 36]

Além dos complexos de imunoglobulinas, ocorre ainda deposição glomerular de componentes do sistema de complemento, cuja presença tem sido também associada a risco adicional na NIgA. O seu recrutamento é desde logo anunciado pela presença de C3 em mais de 90% das BR com esta nefropatia. Num estudo coreano, a detecção deste fator em intensidade $\geq 2+$ na IMF revelou-se fator preditivo independente de pior *outcome* renal (especificamente, duplicação da creatinémia, tendo-se associado ainda a progressão para DRCT, mas sem significado estatístico). Além disso, correlacionou-se positivamente com os graus de hipercelularidade mesangial e atrofia tubular/fibrose intersticial. [38] Em doentes iranianos, a presença de C3 também exibiu correlação com aumento de creatinémia, hipercelularidade mesangial, endocapilar, esclerose segmentar e formação de crescentes. [39] Por outro lado, verifica-se igualmente com frequência codeposição dos constituintes da via alternativa de ativação do sistema de complemento, nomeadamente o agente ativador properdina e o fator H, este, inibidor

(respetivamente em 75-100% e 30-90% das BR). [31] Em consonância, verifica-se que modificações no locus CFH/CFHR1-5 podem assumir efeitos protetores em doentes com NlgA, ao contribuírem para a inibição da via alternativa. Essas alterações consistirão numa variante alélica de CFH (gene codificador do fator H, que bloqueia o componente C3, regulando negativamente a ativação do complemento pela via alternativa) e/ou na deleção de CFHR3-1 (genes codificadores de proteínas que competem com o fator H pela ligação ao C3). Efetivamente, estas variantes mostraram-se associadas a maiores concentrações séricas de fator H e menores de C3a. Adicionalmente, o fator H apresentou, nesta mesma investigação, correlação positiva com os valores de C3 circulantes e negativa com o sinal de C3 mesangial. [8, 13, 32] Para além disso, a deleção mencionada relacionou-se também, histologicamente, com a ocorrência de menor grau de lesão túbulo-intersticial. [40] Relativamente à via clássica, esta não está geralmente implicada na ativação do complemento, sendo rara a positividade para C1q. A sua presença em intensidade superior a 1+ deverá alertar para a hipótese de Nefrite Lúpica, sendo isso o que a distingue, essencialmente, da NlgA sob a perspetiva imunohistológica (já que se detetará igualmente positividade para C3, além de IgA, IgG e IgM, na GN do LES). Ainda assim, a sua deteção no contexto de NlgA parece relacionar-se com lesões patológicas mais severas e pior *outcome* renal. [41] Por outro lado, a deposição mesangial de C4d na ausência de C1q é indicativa clara de ativação pela via da lectina. No estudo de Roos *et al.*, estes achados verificaram-se em 25% dos doentes, nos quais foi observada também presença glomerular simultânea de MBL (*mannose-binding-lectin*), L-ficolina e MASP (*MBL-associated serine protease*), agentes cuja ativação terá sido, então, a responsável pela formação do C4d encontrado. A deteção destes elementos mostrou-se associada a lesões histológicas mais exacerbadas, aumento da proteinúria e da creatinémia no momento da BR, comparativamente ao observado nos doentes sem evidência de envolvimento da via da lectina (mas apenas da via alternativa). [30] Noutro estudo, a positividade para C4d glomerular (definida aqui como presença de sinal em >25% dos glomérulos) sem C1q revelou-se, inclusivamente, fator de risco independente para desenvolvimento de DRCT, demarcando uma sobrevivência renal de apenas 28% em 20 anos (versus 85% nos indivíduos com NlgA C4d-negativos). [42]

A resposta histológica originada pela presença de todos estes imunocomplexos é variada, mas de uma forma geral mais severa quanto maior o número e tamanho dos mesmos. Apesar dos parâmetros imunohistológicos poderem ser biomarcadores de

atividade e indicarem maior severidade da doença, os achados até à data, validados em termos de prognóstico e eventuais orientadores da terapêutica, são as lesões histopatológicas deles resultantes.

II. HISTOPATOLOGIA

A agressão imunitária, à semelhança do que ocorre noutras glomerulopatias, associa-se à presença de infiltrado inflamatório (neste caso macrófagos, monócitos e linfócitos T), com evolução para lesão renal crónica. As lesões glomerulares proliferativas refletem-se caracteristicamente em vários graus de hiperplasia e aumento da MEC mesangiais, hiper celularidade endocapilar ou proliferação extracapilar (crescentes). Sendo indicativas de atividade da doença, estas alterações refletem potencial benefício de uso de terapêutica imunossupressora. Por outro lado, a glomerulosclerose, atrofia tubular e fibrose intersticial são alterações irreversíveis, não surpreendendo que estejam associadas a pior prognóstico, especialmente considerando que em muitos dos estudos os *endpoints* incidem sobre a sobrevivência renal. De facto, estudos que avaliam a rapidez de perda da função renal ou resposta à imunossupressão dão primazia às lesões glomerulares ativas. Existem outras formas de apresentação, mais raras, como as semelhantes à da Doença das Lesões Mínimas, mais comuns em crianças (em que a microscopia ótica é praticamente normal, sendo as alterações apenas visíveis sob microscópio eletrónico – fusão difusa dos pedicelos). [3, 31, 43]

Com o intuito de conhecer a importância das variáveis patológicas que mais frequentemente são encontradas no contexto da NIgA, foi criada a Classificação de Oxford, proposta em 2009 e revista em 2016. [2, 34, 35] Esta identifica atualmente 5 alterações histológicas, aferíveis pela microscopia ótica, que se destacaram pela sua reprodutibilidade e, mais ainda, por serem fatores independentes capazes de prever a progressão clínica da doença, critérios que agrupa na pontuação MEST-C. Nas investigações realizadas, foi estabelecido o *endpoint* combinado de queda da TFG $\geq 50\%$ e/ou evolução para DRCT, e foi integrado o impacto já dado pelas variáveis clínicas (TFG, proteinúria e TA à altura do diagnóstico, assim como proteinúria e TA registadas ao longo do seguimento). Considerando estes pressupostos, foi inicialmente detetado como tendo valor preditivo independente a presença de: hiper celularidade mesangial (M) na maioria dos glomérulos, esclerose segmentar ou adesão (S) e atrofia tubular ou fibrose túbulo-intersticial (T) em $\geq 25\%$ da área cortical. [2, 34] O parâmetro E (existência de hiper celularidade endocapilar) foi incluído na classificação inicial por

ter demonstrado regressão com o tratamento imunossupressor. [2, 34] Estes estudos foram conduzidos em adultos e crianças de várias raças, seguidos, em média, por 5 anos, e os seus resultados foram validados em investigações subsequentes, também elas retrospectivas. O valor das variáveis M, S e T, ficou demonstrado na revisão sistemática de Lv J. *et al.*, a qual englobou 3893 doentes de 16 coortes, conclusão corroborada pelos resultados posteriores do estudo VALIGA. Contudo, a lesão E tem-se associado a resultados inconsistentes, não tendo ficado confirmada a sua capacidade preditiva independente em nenhum destes trabalhos. [44, 45]

Por sua vez, os crescentes não revelaram importância prognóstica nos primeiros estudos da Classificação de Oxford. [2, 34] Porém, esta ausência de correlação poderá dever-se a viés terapêutico – à semelhança dos que tinham hiper celularidade endocapilar, também estes doentes tinham maior probabilidade de receber imunossupressão). Além disso, os critérios de exclusão criados (TFG<30mL/min/1.73m² e DRCT atingida no período de 12 meses após a realização da BR) terão excluído situações de progressão mais rápida e destruição renal avançada. Com efeito, numa metanálise de Lv *et al.* de estudos que aferiram também a importância dos crescentes, verificou-se que a presença de hiper celularidade extracapilar (*versus* ausência total) estava associada a evolução para falência renal. [35, 43, 44] O valor preditivo independente de progressão dos crescentes ativos foi corroborado pelos achados de Haas *et al.*, obtidos em indivíduos das coortes de Oxford, VALIGA e de 2 estudos de validação da China e do Japão. Neste estudo, estas lesões conferiram, a um conjunto de outros critérios clínicos e histológicos, maior capacidade de distinção dos doentes com risco de evolução, ao fim de 10 anos, para DRCT ou decréscimo de 50% da TFG (capacidade preditiva perdida quando se fazia imunossupressão). [46]

Deste modo, a classificação mais recente integra os critérios abaixo discriminados (*anexo 4*).

Critérios MEST-C

M Hiper celularidade Mesangial (*Mesangial Hypercellularity*)

Esta hiper celularidade define-se como a presença de mais de 3 núcleos de células mesangiais por área mesangial numa secção histológica em parafina de 3µm de espessura, normalmente acompanhando-se de expansão da MEC mesangial. Pode ser avaliada como ligeira, moderada ou severa, consoante o número de células encontrado em cada glomérulo, sendo que está presente na

maioria dos doentes com NIgA, quer em distribuição focal (envolvendo <50% dos glomérulos observados), quer difusa. [31] Na Classificação de Oxford ficou definido qualificá-la de acordo com a proporção de glomérulos afetados, pela maior facilidade da análise. Assim, caracteriza-se como M0 ou M1, caso se encontre em menos ou mais de 50% dos glomérulos, respetivamente, uma vez que foi a partir desse envolvimento que se verificou significado preditivo independente. [2, 34] O seu valor prognóstico parece estender-se inclusive aos doentes com baixo risco de progressão inicial, como visto na coorte de VALIGA, onde indivíduos com proteinúria ligeira (<0.5g/24h) à altura da BR, revelaram maior risco de desenvolvimento posterior de valores ≥ 1 g/24h na presença de M1. O mesmo foi observado por Choi S. *et al.* em coreanos, onde demonstrou associar-se ao desenvolvimento de RPC >1g/g e, ainda, queda de 30% da TFG. [45, 47] O impacto negativo desta lesão foi igualmente evidente num estudo envolvendo doentes de Oxford, VALIGA e *North American Validation Study*, onde a probabilidade de sobrevivência renal aos 5 anos de doentes com clínica semelhante decrescia de 90%, nos que tinham M0, para menos de 80%, nos que tinham M1. [35, 48] Nesta coorte conjunta, o valor preditivo de progressão da presença de M1 mostrou-se até equiparável à capacidade prognóstica de 2 anos de proteinúria persistente média entre 1-2g/24h, em doentes que no momento da BR apresentavam <1g/24h. [48, 86]

E Hiper celularidade Endocapilar (*Endocapillary Hypercellularity*)

A hiper celularidade endocapilar traduz um aumento celular no interior do tufo glomerular que provoca redução do lúmen capilar, devido a infiltrado inflamatório, hiperproliferação ou edema endotelial, sendo geralmente focal. Esta lesão surge em cerca de 1/3 das BR de doentes com NIgA. [31] Independentemente da proporção com que acomete cada glomérulo, para efeitos prognósticos, o parâmetro E da Classificação de Oxford divide-se apenas em ausente (E0) ou presente em pelo menos 1 glomérulo (E1). [2, 34] No entanto, o seu valor preditivo parece manifestar-se somente na ausência de imunossupressão: nos doentes da coorte de Oxford que possuíam estas lesões, verificou-se que os submetidos a imunossuppressores conseguiam uma diminuição da TFG menos acelerada e melhor sobrevivência renal que os não imunossuprimidos; ainda, como mencionado antes, o facto destes doentes serem

mais frequentemente alvo de terapêutica imunossupressora pode justificar que o valor prognóstico desta variável não tenha sido convenientemente validado nos estudos seguintes. [34, 44, 45] Assim, e embora na coorte de VALIGA não se tenha observado poder preditivo de E mesmo no subgrupo de doentes que não fez imunossupressão, aquele pressuposto parece ser efetivamente confirmado pelo estudo de *Chakera et al.* conduzido em doentes com NIgA que não tinham sido tratados com imunossupressores. [45, 49] Neste último trabalho, a hiperplasia endocapilar apresentou poder preditivo robusto quanto à progressão para DRCT e perda rápida da função renal (definida como decréscimo de 5mL/min/ano). [49] Por outro lado, observou-se associação significativa entre esta alteração patológica e o valor de proteinúria à data da BR, sendo que também a sua existência em doentes aparentemente sob baixo risco de progressão (proteinúria inicial <0.5g/24h) se revelou indicadora de risco de aumento da proteinúria para valores ≥ 1 g/24h. [45]

S Glomerulosclerose Segmentar (*Segmental Glomerulosclerosis*)

A glomerulosclerose segmentar consiste na obliteração do lúmen do tufo capilar pela expansão da MEC, com ou sem células espumosas ou hialinose, sendo tipicamente segmentar na NIgA. Trata-se de um achado frequente nesta nefropatia, tendo sido encontrada em 76% das BR na coorte de Oxford. [2] Considerando o parâmetro S, este contempla, além da esclerose, as adesões (áreas de continuidade entre o tufo glomerular e a cápsula de Bowman, não correspondentes a esclerose segmentar ou a crescentes), visto terem demonstrado maior reprodutibilidade em conjunto. [2, 34] Pode, então, classificar-se como S0 (ausente) ou S1 (presente). [2, 34] Contudo, a glomerulosclerose pode ter diferentes origens, resultando, por exemplo, da cicatrização de lesões de necrose segmentar ou inflamação endocapilar, de alterações hemodinâmicas associadas a estados de hiperfiltração compensatória, ou advir, ainda, de lesões podocíticas. A sua génese poderá também ter impacto no seu valor prognóstico, conforme sugerido numa análise de doentes da coorte de Oxford, onde se destacou a influência dos achados podocitopáticos, particularmente a hipertrofia podocítica e as *tip lesions* (esclerose no polo tubular). Com efeito, estes associaram-se a maior gravidade clínica (especificamente, maior proteinúria inicial e, posteriormente, maior agravamento desta e da função renal, traduzindo-se, por

fim, em menor sobrevivência renal), além de melhor resposta à imunossupressão. [50] Em consequência, foi recentemente proposto complementar-se a descrição de S1 quanto à presença ou ausência de hipertrofia dos podócitos ou *tip lesions*. [35]

T Atrofia Tubular/Fibrose Intersticial (*Tubular Atrophy/Interstitial Fibrosis*)

A fibrose intersticial baseia-se no aumento de MEC entre os túbulos corticais renais, enquanto a atrofia tubular se apresenta como um espessamento da membrana basal tubular e redução do diâmetro tubular, de forma idêntica à de outras GN crônicas. Ambas são relatadas de acordo com a percentagem de área cortical acometida; para efeitos de Classificação de Oxford, o parâmetro é definido como T0 ($\leq 25\%$), T1 (26-50%) ou T2 ($> 50\%$) com base no achado mais prevalente, tendo-se agrupado os dois tipos de lesão pela sua correlação elevada. [2, 34] Estas alterações sucedem à infiltração inflamatória mononuclear e fibroproliferação peritubulares que surgem em resposta à lesão tubular, para a qual concorre, em grande medida, a perda de proteínas a montante, havendo correlação entre a severidade da proteinúria e a extensão do dano túbulo-intersticial. Este foi, de resto, o parâmetro mais consistentemente validado com valor preditivo de progressão da NIgA, em concordância com o facto de serem achados histológicos característicos de um estadio de lesão renal mais avançado. [2, 31, 44, 51]

C Crescentes (*Cellular/Fibrocellular Crescents*)

Crescentes são lesões extracapilares em que houve rotura da membrana basal glomerular, permitindo a proliferação de células inflamatórias mononucleares e epiteliais no espaço de Bowman. Por definição, pressupõem uma acumulação de células dispostas em mais de duas camadas e um envolvimento superior a 10% da circunferência da cápsula de Bowman, podendo depois ser classificados de acordo com essa percentagem de envolvimento glomerular. No conjunto revisto dos critérios MEST-C, são considerados os de tipo celular (mais de 50% da lesão ocupada por células) e fibrocelular (lesão ocupada em menos de 50% por células e menos de 90% por MEC), constituindo lesões ativas que se correlacionam especialmente com a hipercelularidade endocapilar. [35, 46] No estudo multicêntrico de Haas *et al.* com doentes de 4

coortes europeias e asiáticas, observou-se que os que exibiam crescentes em menos de 25% dos glomérulos, caso tivessem sido submetidos a imunossupressão, apresentavam risco de progressão da doença semelhante ao grupo de indivíduos sem crescentes. Contudo, quando mais de 25% dos glomérulos possuíam estas lesões, o risco mantinha-se independentemente do uso de imunossuppressores, sendo estes resultados inclusivamente transversais aos indivíduos que não preenchiam os critérios de inclusão dos estudos de Oxford. [46] De facto, estas lesões são frequentes na NIgA, mas a proporção de glomérulos afetados é, na maioria das vezes (não se tratando, à partida, de GN rapidamente progressiva) baixa. Na coorte de Oxford, as BR que apresentavam crescentes (45%) apenas os exibiam em cerca de 9% dos glomérulos analisados, contribuindo para a sua subvalorização e desconsideração iniciais. [2, 34] Deste modo, esta nova variável encontra-se definida como C0 (crescentes ausentes), C1 (presença de pelo menos um deles num glomérulo) ou C2 (presença em $\geq 25\%$ dos glomérulos). [35] Não obstante, um estudo recente procurou esclarecer se estes resultados se aplicariam à população chinesa, dadas as discrepâncias encontradas entre as populações asiáticas. Para isso, os investigadores recorreram a duas coortes chinesas com um total de 1152 doentes, seguidos por mais de 1 ano. A conclusão a que chegaram foi que a presença de crescentes ativos, embora associada a clínica e histopatologia mais graves, não conferiu maior risco de progressão para DRCT ou perda mais acelerada da função renal, exceto em doentes com proteinúria nefrótica. [52]

Achados Clínico-Laboratoriais

Ainda que a análise da lesão histológica seja importante, os fatores de risco para a progressão da NIgA melhor conhecidos são clínico-laboratoriais. Nomeadamente, os mais relevantes e com valor preditivo universalmente reconhecido são, de forma idêntica à de outras doenças renais, a HTA, a proteinúria e a elevação da creatinémia. Existem, ainda, outros achados que também parecem ter impacto prognóstico e que, tendo sido encontrados nesta doente, serão igualmente discutidos – salientando-se a hematúria microscópica e hiperuricémia.

Relativamente à HTA, esta é tanto causa como consequência de doenças renais. Berthoux *et al.* demonstrou que doentes com NIgA e HTA aquando do diagnóstico

apresentavam incidência cumulativa de diálise ou morte superior aos que não tinham HTA. [53] Pensa-se que uma elevação significativa da TA na altura do diagnóstico se acompanha de maior risco de progressão da doença por ser indicativa de uma glomerulopatia mais grave; mas, de facto, a HTA não controlada agrava por si só a lesão glomerular, contribuindo para maiores graus de proteinúria e perda de função renal. Desse modo, caso coexista com uma glomerulopatia complicada de proteinúria, deve almejar-se um controlo tensional ainda mais ambicioso que o habitual: $<130/80\text{mmHg}$, se proteinúria $>0,3\text{g}/24\text{h}$, e $<125/75\text{mmHg}$, se proteinúria $>1\text{g}/24\text{h}$. [54]

Por outro lado, a proteinúria, está, por si só, associada a maior declínio da função renal. Relacionando-se igualmente com a severidade da lesão glomerular, podendo refletir doença ativa e/ou dano não imunológico por ela despoletado, considera-se, à luz do conhecimento atual, ser este o maior fator de risco de progressão da doença, pelo menos para valores $>1\text{g}/24\text{h}$, apresentando efeito dose-dependente (embora se admita também poder existir essa relação de risco para valores $<1\text{g}/24\text{h}$). [54, 55] De facto, verificou-se que doentes com NIgA e proteinúria mantida $>3\text{g}/24\text{h}$ manifestavam declínio da função renal com rapidez 25 vezes superior aos que tinham proteinúria $<1\text{g}/24\text{h}$; porém, aqueles com $\geq 3\text{g}/24\text{h}$ de proteinúria que conseguiam atingir e manter valores $<1\text{g}/24\text{h}$ acabavam por apresentar progressão renal equiparável aos que sempre tinham tido $<1\text{g}/24\text{h}$. [56] Adicionalmente, vários estudos têm sublinhado a importância prognóstica do valor de proteinúria que se consegue atingir e manter ao longo do curso da doença, mais do que aquela que se apresenta na altura do diagnóstico. [33, 55, 57] Uma metanálise recente mostrou que a sua melhoria, registada aos 9 meses, em doentes com NIgA submetidos a farmacoterapia (iSRAA, óleo de peixe, corticoides e/ou outros imunossuppressores) se associou consistentemente, em todos os estudos analisados, a menor risco de progressão da doença (nomeadamente duplicação da creatinémia, DRCT ou morte). Estas conclusões vêm corroborar a ideia de que reduções precoces na quantidade de proteínas excretadas na urina podem traduzir melhor função renal a longo prazo e, ainda, servir de *endpoint* substituto na investigação. [58, 59] Em consonância com o exposto, medidas terapêuticas antiproteinúricas são requeridas quando a excreção urinária de proteínas é $>1\text{g}/24\text{h}$ (ou, para alguns especialistas, $>0.5\text{g}/24\text{h}$, principalmente em crianças), com o objetivo de manter valores $<1\text{g}/24\text{h}$. [54]

Uma situação particular é a de doentes que se apresentam com proteinúria nefrótica. Teoricamente, o risco associado à proteinúria é proporcional aos seus valores. Porém, alguns dos casos de NIgA cuja manifestação inicial é um síndrome nefrótico

apresentam, na BR, além dos depósitos glomerulares de IgA, apenas ligeira hiper celularidade mesangial, destacando-se fundamentalmente alterações visíveis na microscopia eletrônica semelhantes às da Doença das Lesões Mínimas. Muitos destes doentes acabam por ter uma NIgA com o comportamento dessa doença, entrando em remissão com um esquema de corticoterapia idêntico (não sendo claro até que ponto têm um síndrome de sobreposição ou duas patologias simultâneas). [54]

Quanto à elevação da creatinemia, esta espelha o declínio da TFG. Uma TFG baixa na altura do diagnóstico está consistentemente associada a risco de DRCT; contudo, não pressupõe desde logo uma perda acelerada da função renal. Por essa razão, as *guidelines* internacionais KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) defendem a primazia da proteinúria, TA e histopatologia sobre a TFG inaugural aquando da avaliação prognóstica do doente. [54] Para além disso, uma TFG inicial diminuída pode ter vários significados patológicos. Por um lado, pode indicar lesão renal crónica estabelecida, refletindo glomerulosclerose segmentar e atrofia tubular. Por outro, pode denunciar um estado agudo com lesões ativas severas. Na NIgA, essa rápida progressão pode ter várias causas, sendo o uso de nefrotóxicos uma das mais frequentes. Alternativamente, poderá decorrer uma lesão renal aguda a partir de um episódio maciço de macrohematúria glomerular, com formação de cilindros eritrocitários que obliteram os túbulos renais e causam necrose tubular aguda, ou ser consequência de uma GN crescêntica, de curso fulminante, na qual >50% dos glomérulos contêm essas formações, entre outras situações. Embora concorram para lesão renal aguda, apenas a primeira, mais rara, tende a resolver após algumas semanas sem mais do que tratamento de suporte; já a GN crescêntica requer abordagem terapêutica adicional, mais dirigida e agressiva.

Todavia, e como dito antes, o mais frequente na NIgA é a instalação de lesão renal progressiva. No início, existe uma perda insidiosa de nefrónios, que vai sendo compensada pelos restantes através de adaptações conducentes à sua hiperfiltração, mantendo, assim, uma TFG normal, temporariamente. Uma vez que essas adaptações são simultaneamente lesivas para os nefrónios, este efeito acabará por se sobrepor ao seu benefício, provocando uma queda lenta da TFG. Na NIgA o declínio da TFG pode, muitas vezes, ser somente de 1-3mL/min/ano, ritmo que não se traduz em elevações imediatas da creatinemia, pelo que valores estáveis dos parâmetros de retenção azotada não refletem necessariamente ausência de progressão.

Entretanto, a primeira manifestação da patologia renal desta doente terá sido a ocorrência de microhematúria, que persiste somente como tal. A presença de hematúria

microscópica isolada parece configurar um fator de risco para a ocorrência de DRC em estadio terminal, como corrobora um estudo efetuado numa população com 1.2 milhões de adolescentes e jovens adultos israelitas. Neste estudo, observou-se incidência e risco absoluto de desenvolvimento de DRCT, sujeita a terapêutica de substituição renal (TSR), apenas ligeiramente superiores, nos doentes que tinham apresentado microhematúria assintomática no início (somente associada a proteinúria $<0.2\text{g}/24\text{h}$), em comparação com os doentes sem hematúria prévia. Contudo, o desenvolvimento de DRC e sua evolução para estadio terminal verificou-se numa proporção significativamente superior no grupo de indivíduos com hematúria microscópica, inicialmente assintomática (0.7%, *versus* 0.045% correspondente ao grupo de doentes sem hematúria prévia). [60] Já na progressão da NIgA em específico, o impacto desta manifestação é ainda menos concreto. Shen *et al.* procurou avaliar a evolução habitual da doença e quais os parâmetros associados à sua progressão para insuficiência renal ($\text{TFG} < 60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$), em doentes em estadio clínico inicial (isto é, com função renal normal, proteinúria $\leq 0.4\text{g}/24\text{h}$ e ausência de HTA). Este foi um dos estudos nos quais que se verificou correlação entre a existência de hematúria (>3 eritrócitos/campo de alta resolução) e a progressão da NIgA, em indivíduos que partiam de um *status* clinico-laboratorial ligeiro. [61] Na tentativa de explicar a fisiopatologia por detrás deste impacto clínico, sugeriu-se que a hematúria poderia traduzir o grau de inflamação glomerular ocorrido especialmente nas fases iniciais da doença ou, então, a existência de glomerulosclerose. [61, 63] Contudo, estudos japoneses recentes, referindo-se o de Tanaka *et al.*, não encontraram correlação entre o grau de hematúria e a formação de crescentes, glomerulosclerose ou mesmo outros achados MEST. [63] Mais do que isso, estes autores, em oposição aos resultados de outros estudos com populações asiáticas, semelhantes aos de Shen *et al.*, demonstraram não haver relação entre a presença de eritrocitúria e o agravamento da proteinúria ou evolução para DRCT, em doentes apresentando proteinúria basal $<0.5\text{g}/24\text{h}$. Não foi visível, inclusivamente, impacto na sobrevivência renal cumulativa em doentes com valores $>1\text{g}/24\text{h}$. Adicionalmente, verificaram que o grau de hematúria não influenciava a resposta à corticoterapia, em doentes com proteinúria severa. [61, 63, 64] Não obstante, no que toca à população caucasiana, existe também evidência a favor da importância prognóstica da microhematúria na NIgA. Numa investigação conduzida em Espanha por Sevillano *et al.*, os doentes foram divididos em dois grupos, um com casos de microhematúria persistente (>5 hemácias/campo de alta resolução) e outro caracterizado por hematúria mínima ou ausente (sem registo adicional de diferenças demográficas,

clínicas ou farmacoterapêuticas entre os grupos). [65] Os valores de hematúria considerados foram as médias calculadas a partir dos valores médios de hemácias existentes por campo de alta resolução, estes últimos registados a cada 6 meses. Ao fim de um seguimento médio de 14 anos, verificou-se que o desenvolvimento de DRCT e a redução de 50% da TFG eram significativamente superiores no grupo com microhematúria persistente. Por sua vez, registou-se menor sobrevivência renal, definida pela ausência daqueles eventos de progressão, nos doentes com proteinúria $>0.75\text{g}/24\text{h}$, comparativamente aos casos de proteinúria $\leq 0.75\text{g}/24\text{h}$, apenas na coexistência de microhematúria persistente. Outro ponto interessante, foi a observação de redução significativa do valor médio de eritrocitúria nos doentes submetidos a imunossupressão. Por outro lado, este estudo demonstrou, ainda, correlação entre a presença de microhematúria e hiper celularidade mesangial. Assim sendo, e em contraponto com os resultados vistos em estudos como o de Tanaka *et al.*, os autores consideram a microhematúria como possível marcadora da existência de inflamação glomerular e, até, de potencial benefício com terapêutica imunossupressora. [64, 65]

Relativamente à hiperuricémia, este é um achado conhecido por provocar disfunção endotelial, constituindo um fator de risco cardiovascular. Do ponto de vista nefrológico, o aumento da uricémia é marcador de maior disfunção renal, mas demonstrou-se também fator de risco de agravamento da NIgA, o que poderá dever-se ao aumento da vasoconstrição renal que condiciona. Com efeito, doentes hiperuricémicos parecem apresentar-se com TA médias mais elevadas e lesões histológicas mais severas (destacando-se a atrofia tubular/fibrose intersticial, o que concorda com a importância da excreção tubular na remoção do urato), em contraponto com indivíduos normouricémicos. [68] Mais do que isso, a hiperuricémia revelou-se fator prognóstico de progressão para necessidade de TSR ou duplicação da creatinémia, independentemente da TFG basal, numa coorte de 353 doentes chineses seguidos em média por 5 anos, tendo-se assumido igualmente fator independente preditivo de progressão em estudos com doentes da Europa. [68, 69]

Existem outros dados variáveis nesta doente que podem merecer atenção. Ainda do ponto de vista bioquímico, tem-se observado alguma flutuação lipidémica. A colesterolémia já foi, de facto, suficiente para motivar terapêutica com estatina, que foi descontinuada por aparente intolerância, tendo-se conseguido, no entanto, diminuir significativamente os seus valores sem recurso a fármacos, de acordo com o observado nas últimas análises. A importância deste feito prende-se com a diminuição do risco

cardiovascular, necessária na população geral mas que se sabe estar particularmente acrescida nas doenças renais. Quanto ao risco renal propriamente dito, a dislipidemia poderá, realmente, ter algum impacto negativo; porém tal parece aplicar-se fundamentalmente a situações de hipertrigliceridemia, alteração que não se testemunhou no presente caso. [2]

Igualmente suspeito nesta doente poderá ser a tendência para desenvolver anemia. Na doença renal crónica (DRC), a anemia tem frequentemente etiologia multifatorial e constitui um achado que se sabe contribuir para a progressão da doença e morbimortalidade associadas. Por outro lado, trata-se de um parâmetro cuja presença permite, por si só, inferir acerca do grau de deterioração da função renal, sendo que surge sobretudo em estadios mais avançados de lesão renal crónica. Ora, este não será o caso da doente em estudo, conforme a creatinemia e TFG permitem concluir, ressaltando-se, ainda, o facto de se tratar de uma mulher menstruada, que desde o início do seguimento apresenta concentrações plasmáticas de hemoglobina e eritrócitos próximas do limite inferior do normal. Além disso, os valores mais baixos, registados em análises mais recentes, terão coincidido com doações de sangue, realizadas num curto espaço de tempo, o que torna este dado de difícil valorização.

Por fim, na investigação inicial deste caso clínico, verificou-se, adicionalmente, um doseamento elevado da IgA. Efetivamente, os níveis de IgA total sérica encontram-se elevados em 33-50% dos doentes com NIGa, mas o seu aumento não basta para efeitos diagnósticos ou prognósticos, pois reflete somente o equilíbrio metabólico desta imunoglobulina. [3] Todavia, há evidência de que os níveis de IgA1PG em particular se associam a maior risco de progressão da doença. Num estudo recente com doentes seguidos, em média, durante 3.5 anos, aqueles que progrediram para decréscimo de 50% da TFG (mantendo-a $>15\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$) apresentaram, na altura do diagnóstico, níveis aumentados desta IgA específica. Por outro lado, um terceiro grupo de doentes, que atingiram DRCT, destacava-se não pelo doseamento da IgA1PG, mas pela existência de maior grau de deficiência relativa de galactose. Quanto à rapidez de declínio da TFG, não se verificou correlação com os valores de IgA1PG, mas observou-se que os doentes que mantiveram TFG mais elevadas ao longo do seguimento (TFG de $60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$) exibiam níveis baixos de IgG anti-IgA1PG. [71]

O Impacto da Gravidez

A gravidez é um estado que coloca sob stress o organismo materno. Expectavelmente, o fator mais importante para a progressão de uma doença renal em contexto obstétrico é a pré-existência de nefropatia crónica, tanto mais quanto mais avançado o seu estadio. [72] Num estudo recente englobando 413 doentes de raça chinesa com NIgA, 104 das quais com gravidezes, seguidas no mínimo por 1 ano, o decréscimo da TFG foi cerca de duas vezes mais acelerado nas grávidas com DRC estadio 3 ou 4 ($TFG < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$) do que nas gestantes em estadio 1 ou 2. As grávidas com DRC estadio 3-4 apresentaram, inclusivamente, incidência cerca de 5 vezes superior em termos de redução de 30% da TFG ou desenvolvimento de DRCT. [73] Em contraste, as grávidas com DRC apenas em estadio 1 ou 2 não manifestaram risco de progressão renal acrescido, face às doentes não grávidas, resultados estes concordantes com os obtidos numa coorte italiana também com função renal preservada (creatinémia $\leq 1.2 \text{ mg/dL}$). [73, 74] Nessa coorte, seguida por um mínimo de 5 anos, havia já sido demonstrado que a gravidez não acelerava a queda da *clearance* de creatinina nem influenciava a proteinúria ou a instalação de HTA de novo. [74] A ausência de impacto da gestação nos eventos renais de uma NIgA menos severa é igualmente apoiada por uma metanálise que contempla casos essencialmente em estadio 1 e 2 de DRC, embora tenha sido ressalvado o pequeno tamanho das amostras dos estudos e o facto de não incluírem casos controlo de gestantes sem nefropatia. [75] Uma metanálise mais recente, na qual foi analisada a progressão para DRCT e TSR em 581 doentes com gravidezes e 562 doentes controlo sem gravidezes, corrobora esses resultados, ainda que não tenha sido possível excluir a heterogeneidade entre trabalhos. Também nesta análise se verificou ausência de risco de progressão adicional em doentes com função renal preservada. Para além disso, pareceu limitar-se às doentes que desenvolveram complicações materno-fetais. [76]

A possibilidade de o potencial nocivo da gravidez sobre o rim, se prender antes com as complicações obstétricas associadas, é avançada por Park *et al.* O seu grupo de investigação verificou maior progressão da GN IgA-mediada apenas nessas situações (nomeadamente pré-eclâmpsia, parto pré-termo e baixo peso à nascença), mesmo após ajuste às suas características basais e pré-gestacionais. Esta relação foi estatisticamente relevante nas doentes com doença renal basal mais grave, isto é, $TFG < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ e proteinúria $\geq 1 \text{ g/24h}$ ou HTA, mas não nas restantes. [77] Tal poderia dever-se a lesão renal decorrente da complicação em si ou, por exemplo, à existência de menor reserva

renal como marcadora de doença tendencialmente menos estável desde início. Esta última hipótese foi avançada pelo facto de se observar que, ao contrário das grávidas sem complicações, as restantes não apresentaram a elevação fisiológica da TFG. [77]

Ainda assim, contrariamente à controvérsia em torno das repercussões renais e suas diferenças consoante a fase da doença, o risco materno-fetal está consistentemente exacerbado no contexto de uma nefropatia, independentemente do seu estadió renal. Estima-se que mais de 30% das doentes com NIgA que engravidam terão complicações obstétricas. [73-77] Vários estudos permitem concluir acerca do aumento do risco relativo para pré-eclâmpsia (severa ou não), parto pré-termo, baixo peso à nascença e perda fetal, inclusive para casos de função renal preservada, indicando apenas 88% de nados-vivos resultantes dessas gravidezes. [75] Na metanálise mais recente, foi estimado um risco 10 vezes superior de pré-eclâmpsia e HTA induzida pela gravidez, calculando-se o triplo e o dobro da probabilidade para a ocorrência de parto pré-termo e baixo peso à nascença, respetivamente (comparando 581 doentes grávidas com 1418 grávidas de baixo risco, sem doenças crónicas conhecidas). A discrepância de risco entre aquelas complicações maternas e fetais é a favor da ocorrência de pré-eclâmpsia tardia, com menor impacto sobre o desenvolvimento fetal, associada por norma a patologia materna pré-existente. [76] Por outro lado, relativamente a fatores de risco independentes para piores *outcomes*, foram identificados os valores de proteinúria observados antes da gravidez, durante a mesma e no primeiro trimestre gravídico. [73]

Risco de Progressão

No caso clínico em estudo, a NIgA apresentou-se clinicamente com hematúria microscópica e proteinúria de 1.1g/24h. Embora não evidenciasse alterações da TA ou da função renal, esta doente apresentava risco de progressão considerável no momento do diagnóstico.

A presença de microhematúria é um fator que, como exposto atrás, poderá associar-se a esse risco. Contudo, os valores de proteinúria constituem o fator preditivo de progressão de maior relevância confirmado, sendo que mais importante que a registada aquando do diagnóstico é aquela que se consegue alcançar e manter depois. Nesta doente, a proteinúria inicial fixava-se acima do limiar considerado de maior risco; por esse motivo, iniciou farmacoterapia antiproteinúrica, que possibilitou valores <1g/24h

(0.2g/24h, em dezembro de 2014). Assim, embora a proteinúria de apresentação seja indicativa e precursora de lesão renal mais extensa, condicionando negativamente o prognóstico, o sucesso terapêutico posteriormente alcançado diminuiu esse impacto e permitiu definir a sua doença como de progressão lenta, nesta altura. [31, 55-57]

Por outro lado, sabe-se que um número significativo de casos em que se prevê um curso relativamente benigno da NIgA acabam por sofrer agravamento dos seus parâmetros clínicos, verificando-se progressão para DRCT em 30-40% dos doentes – o desafio está em perceber quais terão essa evolução. Divergências genéticas decorrentes de heterogeneidade racial parecem ser uma explicação para essa aparente incongruência clínica. Estudos conduzidos em populações asiáticas, como são exemplo os de Shen *et al.*, sugerem que a doença precoce, caracterizada apenas por microhematúria e proteinúria $\leq 0.4\text{g}/24\text{h}$, tendencialmente progride. Ocorre elevação da proteinúria e instalação de HTA, verificando-se disfunção renal ($\text{TFG} < 60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$) em cerca de 24% dos doentes e sendo a remissão clínica infrequente (9%). [61] Em caucasianos, por sua vez, o prognóstico a longo prazo associado a uma apresentação clínica inicial semelhante parece ser favorável, com apenas 3.5% dos doentes a sofrerem aumento da creatinémia $> 50\%$. [7] Mais do que isso, neste estudo, de Gutierrez *et al.*, foi observada remissão clínica (definida como ausência de eritrocitúria microscópica, proteinúria $< 0.2\text{g}/24\text{h}$ e parâmetros de função renal e TA normais) em 37.5% dos doentes, a maioria sem necessidade de qualquer tratamento. O que distinguia os doentes que não alcançavam a remissão eram níveis de proteinúria basal superiores (ressalvando-se que todos os participantes tinham proteinúria inicial $\leq 0.5\text{g}/24\text{h}$) e a presença de S1. [7]

Adicionalmente, numa investigação recente, a conjugação dos critérios MEST aos dados clínicos registados na altura da BR (nomeadamente proteinúria, TFG e TA média) demonstrou acréscimo significativo ao poder preditivo de progressão dado pela clínica isolada. [48] O seu valor prognóstico sobre a sobrevivência renal foi, até, idêntico ao de 2 anos de monitorização dos parâmetros clínicos (isto é, as médias da proteinúria e da TA média registadas), e foi independente do uso ou não de medidas terapêuticas, permitindo, então, estimar mais precocemente o risco de cada doente. Nesta paciente em específico, a Classificação de Oxford obtida foi M1, E0, S0, T0 e, apesar de não se ter incluído o parâmetro C, só mais tarde integrado nos referidos critérios, observaram-se “cápsulas e espaços de Bowman normais”. Portanto, detetou-se um parâmetro histológico (M1) que parece associar-se, isoladamente, à progressão da NIgA (nomeadamente através do atingimento de valores de proteinúria preditivos desse risco), mesmo em doentes com

proteinúria inicialmente ligeira. [45, 47] Todavia, é da avaliação conjunta de todas as variáveis histopatológicas validadas que se obtém o maior valor prognóstico daqueles critérios, sendo a ausência dos restantes parâmetros – não apenas os referentes a lesão crónica estabelecida (T), mas também os de lesões ativas (E e C) – um bom indicador. De resto, a BR não documentou a presença de outros elementos que, apesar de pouco consistentes/carentes de estudos, pudessem ter potencial de risco aditivo, designadamente evidência de IgG ou fragmentos do complemento, ou, ainda, localizações incomuns dos depósitos de IgA (que, não tendo impacto prognóstico comprovado, não são rotineiramente averiguadas).

Em suma, os parâmetros clínicos e histológicos com tradução prognóstica atualmente validados caracterizam a NIGa desta doente como de curso progressivo lento, no período pré-gravídico (ainda que com as ressalvas mencionadas). As medidas farmacológicas e não farmacológicas adotadas permitiam consolidar esse estado. Em adição, a doente, que manifestava desejo de engravidar, foi informada acerca dos riscos associados a uma gestação no contexto da sua nefropatia, especificamente da possibilidade de complicações obstétricas e de aceleração da perda de função renal. Tendo optado por planejar uma gravidez, deve salientar-se que a doente se encontrava com os parâmetros clínicos pré-concepcionais ideais para a suportar com sucesso. De acordo com a escassa evidência atualmente disponível, valores diminuídos de proteinúria antes da concepção permitem melhor prognóstico obstétrico e renal a longo prazo. [78] O impacto positivo da ausência de disfunção renal clinicamente detetável, HTA ou outras comorbilidades é também conhecido. [71]

Contudo, como referido anteriormente, o desenvolvimento de complicações materno-fetais perante pré-existência de nefropatia é uma forte possibilidade. Apesar dos valores pré-gravídicos promissores da doente e, até, da evolução favorável da sua TFG gestacional (eventualmente tradutora de maior estabilidade renal), verificou-se elevação firme e progressiva da proteinúria ao longo da gestação. Com efeito, às 37 semanas de gestação foi registada proteinúria $>3.5\text{g}/24\text{h}$ e, ainda, HTA (171/70mmHg), configurando um quadro de pré-eclâmpsia. Classicamente, esta condição é definida como aparecimento de proteinúria associada a HTA após as 20 semanas de gestação (definição detalhada no **anexo 4**). [70] A TA elevada deve ser registada em dois momentos, com pelo menos 4h de intervalo, prescindindo-se desse período de espera caso se observe TAS $\geq 160\text{mmHg}$ e/ou TAD $\geq 110\text{mmHg}$. Este agravamento da proteinúria repercutiu-se, inclusive, na albuminémia, que sofreu decréscimo severo, indo além das variações fisiológicas

esperadas durante a gravidez (atingiu 2.1g/dL), com presença de edema nefrótico associado. A eventual existência de dislipidemia não foi avaliada durante esta fase. Por outro lado, e apesar do estado pró-trombótico próprio do período gravídico poder exacerbar os efeitos do comprometimento dos níveis de proteínas circulantes/excretadas (requerentes de profilaxia com ácido acetilsalicílico), não ocorreram outras complicações trombóticas. O parto foi induzido apenas às 39 semanas, sem outras intercorrências relevantes (incluindo fetais), permitindo a normalização da albuminémia, a redução da proteinúria para 0.9g/24h e a retoma dos valores tensionais habituais prévios (118/59mmHg), dados registados na consulta de Nefrologia de novembro de 2015.

Do ponto de vista renal, os estudos voltados para a NIgA, dentro das suas próprias limitações, indicam não haver claro risco de progressão com a gravidez, em fases precoces da nefropatia, mas sim em estadios mais avançados. [77] Todavia, no panorama geral das patologias renais é reconhecido que estas sofrem agravamento logo a partir das suas fases mais iniciais, e de forma crescente consoante o seu estadio, durante uma gestação, sobretudo se esta se complicar. [72] No caso desta doente, não só não foi possível retomar proteinúria semelhante à pré-gravídica, como se têm detetado valores persistentemente superiores ao alvo terapêutico, mesmo com otimização da farmacoterapia. Na consulta de julho de 2018, mantinha excreção de 1.3g/24h, motivando aumento da dose de ibesartan de 150mg para 300mg diários. Por outro lado, não se tem verificado elevação da creatinémia (registava-se 0.77mg/dL na altura do diagnóstico e 0.71mg/dL em julho de 2018), com a ressalva, no entanto, de tal não implicar necessariamente estabilidade da função renal, dada a diminuição paulatina que a TFG pode sofrer. Porém, ainda que não seja clara a extensão de tal efeito, o perfil proteinúrico atual indicia maior rapidez de deterioração renal, agravamento este ao que tudo indica despoletado pela pré-eclâmpsia documentada, que poderá ter alterado negativamente e de forma irreversível o curso da NIgA até então aparentemente benigno.

Uma forma de perceber até que ponto terá ocorrido esse agravamento da lesão renal, seria através da repetição da BR após a resolução do quadro pré-eclâmptico. Admite-se que este quadro obstétrico, cujo principal impacto ocorre, de facto, sobre o rim, leve, por si só, à deposição de C4 e IgM e ao desenvolvimento de endoteliose, vacuolização dos podócitos, hiperproliferação das células mesangiais e formação de cilindros eritrocitários. Esta foi a conclusão de uma investigação original conduzida numa pequena amostra de grávidas chinesas, sete delas com pré-eclâmpsia severa (caracterizada por proteinúria ≥ 2 g/24h ou $\geq 2+$ em *dipstick* e TAS ≥ 160 mmHg, com ou

sem TAD ≥ 110 mmHg) e uma com eclâmpsia, todas sem história prévia de Diabetes *Mellitus*, LES, HTA crónica, nefropatia ou infeção recente do trato urinário. [62]

Adicionalmente, a reclassificação histológica de uma NIGa poderá legitimar uma BR de repetição, mesmo sendo este um procedimento sujeito a complicações, já que foi demonstrada superioridade do seu valor prognóstico relativamente ao dado pela Classificação de Oxford da primeira biópsia, após o devido ajuste às variáveis clínicas do momento da reavaliação. Essa foi a conclusão de um estudo recente, realizado com 168 doentes, seguidos, em média, por 18 anos, que foram submetidos a segundas BR após um intervalo médio de 5.4 anos (feitas por rotina aos 5 anos de diagnóstico, ou, em 33% dos indivíduos, por agravamento clínico, por exemplo da proteinúria e/ou TFG). De facto, observou-se que a reavaliação estática, isto é, a atualização da Classificação de Oxford, traduzia com maior fidedignidade o risco de progressão para DRCT (TFG < 15 mL/min/1.73m² ou necessidade de TSR) do que a determinada aquando do diagnóstico. Além disso, também a reavaliação dinâmica evidenciou valor prognóstico adicional relativamente à primeira BR, especificamente através dos parâmetros de agravamento da lesão T e da lesão C, que se associaram de forma independente e significativa ao risco de DRCT. Os autores deste trabalho defendem que se poderá justificar a repetição da BR nos doentes com agravamento significativo da proteinúria ou TFG, e naqueles em que persistem valores de proteinúria elevados por alguns anos. Admitem, ainda, a sua realização 5 anos após o diagnóstico em todos os indivíduos com risco de progressão inicial intermédio (sugerido, por exemplo, por proteinúria > 1 g/24h ou presença de lesões da Classificação de Oxford no momento do diagnóstico). Na ponderação da relação risco-benefício desta técnica invasiva, pesou ainda o facto de serem pouco frequentes as complicações severas da mesma e a consideração de se tratar de uma abordagem usada na monitorização de outras nefropatias e em estudos clínicos da própria NIGa. [67]

Assim sendo, a doente em estudo apresenta razões, quer pelos seus parâmetros clínicos iniciais, quer pelo impacto expectável da gravidez, que justificariam a repetição da BR, numa perspetiva de reformulação do seu risco de progressão renal. Tendo em conta a dificuldade de controlo da proteinúria com as medidas nefroprotetoras que faz atualmente, incluindo iSRGA otimizados, a doente poderia beneficiar de outra abordagem terapêutica, eventualmente escolhida de acordo com a lesão renal encontrada, já que os parâmetros clínico-laboratoriais não parecem trazer nova informação desse ponto de vista de intervenção. Contudo, a evidência científica disponível não é suficiente para estipular

o tratamento de uma NIgA não crescêntica com base nas alterações histológicas, freando, para já, a legitimidade de uma nova BR.

ABORDAGEM FARMACOTERAPÊUTICA

Não existem atualmente terapias específicas para a NIgA. O objetivo terapêutico primordial passa por retardar o declínio da função renal através de medidas não imunossupressoras nefroprotetoras ou, em suspeita de doença ativa, imunossupressoras, sendo a abordagem mais adequada selecionada de acordo com os fatores de risco de progressão de cada doente e, em casos flagrantes, as lesões renais encontradas.

Nos doentes sem fatores preditivos de progressão, a estratégia adotada consiste apenas na monitorização periódica clínica e laboratorial da doença e em medidas gerais de nefroproteção, que incluem o aconselhamento à cessação tabágica, restrição alimentar de sódio, evicção de fármacos nefrotóxicos, controlo do peso e controlo metabólico. Esta estratégia aplica-se, logicamente, também nas restantes situações e tem efetivamente sido cumprida pela doente em estudo, destacando-se no seu caso específico a cessação tabágica conseguida, bem como a manutenção de valores normais de lipidémia, somente com medidas não farmacológicas, e de uricémia, com alopurinol.

Porém, como visto, a doente apresentava, aquando do diagnóstico, proteinúria acima de 1g/24h, requerendo terapêutica adicional. Por outro lado, apresentando função renal preservada e histopatologia evidente ao microscópio ótico, sem características de doença ativa extensa (nomeadamente crescêntica), não beneficiaria para já, de acordo com a evidência existente, de imunossupressores. Assim, e em consonância com as *guidelines* internacionais para o tratamento desta doença, iniciou iSRAA, pelos seus efeitos anti-proteinúricos, conseguidos através da redução da pressão intraglomerular e da melhoria da seletividade da parede capilar glomerular. Há vários estudos que comprovam a sua capacidade de diminuição da proteinúria e preservação da função renal no contexto da NIgA. Constituem a recomendação mais consistente das referidas *guidelines* para casos com proteinúrias superiores a 1g/24h (grau 1B, significando recomendação com grau de evidência moderado), mas admite-se que possam ser usados para valores logo acima de 0.5g/24h. [54, 79] Adicionalmente, embora a doente tenha mantido sempre valores de TA normais-ótimos, os iSRAA são também os anti-hipertensores de eleição em contexto de NIgA. [54] Além de melhorarem dois dos

grandes fatores de progressão renal, o seu uso é ainda reforçado pelo facto de bloquearem os efeitos pró-fibróticos nefastos da Angiotensina II sobre o mesângio e os túbulos renais.

Com efeito, conseguiu atingir-se o alvo terapêutico (proteinúria $<1\text{g}/24\text{h}$) com uma dose baixa de um iECA (perindopril 4mg). O aumento de dose requerido após a gravidez (para 8mg) terá condicionado tosse seca, pelo que foi necessário substituir por um ARA II (ibesartan, inicialmente na dose de 150mg). A incidência de efeitos adversos é o que diferencia, essencialmente, estas duas classes de iSRAA, sendo menor com os ARA II.

A eficácia das medidas conservadoras em doentes sem risco de progressão rápida foi, de resto, recentemente corroborada pelo estudo STOP-IgAN. No período pré-randomização requerido, as modificações no estilo de vida, o controlo metabólico e o controlo rigoroso da proteinúria e HTA com iSRAA excluíram 34% dos doentes da possibilidade de imunossupressão, que haviam sido admitidos inicialmente com proteinúria $>0.75\text{g}/24\text{h}$, demonstrando-se eficaz na diminuição desse parâmetro de forma estável e do risco de disfunção renal a curto prazo. [80]

Não obstante, cerca de 30% dos doentes com NIgA não respondem aos iSRAA. [82] Caso os valores de proteinúria se mantenham $\geq 1\text{g}/24\text{h}$ durante mais de 3 a 6 meses, mesmo com a otimização da terapêutica, as *guidelines* internacionais atuais admitem poder considerar-se a associação de suplementos de óleo de peixe (ácidos gordos ómega-3 polinsaturados), sob a premissa de reduzirem a inflamação intrarrenal e terem benefício cardiovascular, sem efeitos adversos apreciáveis. No entanto, sublinham a contraditoriedade dos estudos existentes acerca da eficácia desta opção (constituindo grau 2D – sugestão com evidência de muito baixa qualidade). [54]

Nessas situações, a alternativa mais viável presentemente – contando que não haja lesão renal crónica, irreversível – é a adição de corticosteroides sistémicos, na expectativa de que, ao reduzirem as lesões proliferativas que marcam a fase ativa da doença, possam limitar o desenvolvimento de esclerose glomerular e fibrose tubular. Estes podem ser aplicados num de dois regimes possíveis: bólus de 1g de metilprednisolona endovenosa, durante 3 dias, aos 1º, 3º e 5º meses, seguido de 0.5mg/kg de prednisona oral, em dias alternados, durante 6 meses (estudos de Pozzi C. *et al.*), ou 0.8-1mg/kg/dia durante 2 meses com redução de 0.2mg/kg/mês nos 4 meses seguintes (estudos de Manno C. *et al.*). Nas investigações que os sustentam, verificou-se que a adição destes regimes à terapia de nefroproteção, em comparação com o uso isolado de iSRAA, se associou a menor aumento da creatinémia. O esquema usado por Manno C. *et al.* relacionou-se, ainda, com

menor declínio da TFG e menor evolução para DRCT, tendo-se registado inclusive maior sobrevivência renal aos 10 anos (definida como ausência de duplicação da creatinémia – verificada em 97% *versus* 53% dos doentes analisados). [57, 81, 83] Os efeitos destes regimes de corticoterapia ter-se-ão estendido também à redução da proteinúria, que era maior nos grupos com corticoterapia adicional. Embora esse benefício se tenha verificado apenas nos primeiros 2 anos dos 8 de seguimento do estudo de Manno C. *et al.*, no de Pozzi C. *et al.* prevaleceu durante pelo menos 5 anos, e manteve-se $<1\text{g}/24\text{h}$ em dois terços dos doentes após 10 anos, associando-se à ideia de poder permitir redução prolongada do risco de progressão da disfunção renal (*legacy effect*). [57, 82-85] Não obstante, o tamanho reduzido da amostra, o uso heterogéneo de iSRAA entre os diferentes grupos de doentes, a ausência de um período prévio de otimização da terapêutica nefroprotetora e a suspensão temporária dos iSRAA limitam a consistência destes estudos, que outros procuraram colmatar. Além disso, em virtude dos critérios de inclusão destas investigações, que servem de base às recomendações atuais, somente os doentes com $\text{TFG} > 50\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ têm aconselhamento explícito para esta abordagem terapêutica.

Por isso, um dos objetivos da análise retrospectiva de doentes pertencentes à coorte do estudo europeu VALIGA foi o de avaliar se indivíduos com $\text{TFG} \leq 50\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ e com um espectro ilimitado de níveis proteinúricos, todos recebendo iSRAA, também apresentavam benefício adicional com corticoides. [45] De facto, verificou-se que doentes tratados com terapêutica combinada apresentavam menor decréscimo da TFG e maior sobrevida livre de DRCT ou perda de 50% da função renal, comparando com o grupo sob iSRAA apenas. A corticoterapia associou-se também a maior redução da proteinúria, efeito este tanto maior quanto mais elevada a excreção inicial, embora apenas para valores $>1\text{g}/24\text{h}$, concordando com a maioria das recomendações quanto ao limiar deste parâmetro a partir do qual a imunossupressão fará sentido. Estes resultados foram positivos independentemente da TFG de base, abrindo a possibilidade do uso destes fármacos se poder estender a doentes com disfunção renal mais grave que o recomendado atualmente. [45] No entanto, também este estudo apresentava falhas importantes, salientando-se o seu cariz retrospectivo e a ausência de informação sobre as doses dos fármacos usados e os efeitos adversos manifestados.

Nesse sentido, o estudo randomizado STOP-IgAN, que englobou 162 indivíduos, procurou perceber se doentes com $\text{TFG} > 30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ que mantinham proteinúria $>0.75\text{g}/24\text{h}$ após 6 meses de tratamento nefroprotetor (otimizado para TA alvo

<125/75mmHg e proteinúria <0.75g/24h), apresentavam vantagens com o uso adicional de imunossupressores, comparativamente às medidas de nefroproteção isoladas. A imunossupressão foi implementada de acordo com a TFG estimada, consistindo em corticoides, durante 6 meses, se TFG entre 60-90mL/min/1.73m² ou corticoides associados a ciclofosfamida [CYF] seguida de azatioprina [AZA], num total de 36 meses, se TFG entre 30-59mL/min/1.73m². [80] Ao fim de 3 anos, não foi observada diferença significativa em termos de decréscimo da TFG ≥ 15 mL/min/1.73m². Observou-se apenas benefício modesto relativamente à remissão clínica completa, no grupo sob imunossupressão (17% dos doentes obtiveram relação proteinúria/creatinúria <0.2 e decréscimo de TFG <5mL/min/1.73m², em contraponto com 5% no grupo tratado conservadoramente). Contudo, o benefício encontrado terá sido à custa da redução da proteinúria, sem que a rapidez de declínio da TFG tivesse sido significativamente distinta. Por outro lado, o impacto positivo sobre a excreção urinária de proteínas manifestou-se somente aos 12 meses, perdendo-se aos 36 meses. [80] Assim, este estudo parece indicar ausência de vantagens na adição de terapêuticas imunossupressoras às de nefroproteção; porém, apresenta algumas limitações. Por exemplo, o facto de a população ter sido seguida por um período de tempo relativamente curto pode ter comprometido a aferição do verdadeiro impacto da terapêutica em análise. Outra crítica apontada foi a desconsideração do potencial benefício da diminuição da proteinúria, ainda que transitória, como sugerido por estudos que demonstraram *legacy effect*. [3, 86] Independentemente disso, o STOP-IgAN veio alertar para a toxicidade dos imunossupressores. Ainda que tenha sido estatisticamente equivalente a incidência de efeitos adversos nos dois grupos estudados, registaram-se infeções mais graves no grupo sujeito a esses fármacos (resultando inclusivamente numa morte, por sépsis), bem como maior frequência de neoplasmas malignos, diminuição da tolerância à glicose e aumento de peso. [80]

Numa doença cuja progressão é, na maioria das vezes, lenta, a questão dos efeitos secundários torna-se particularmente relevante, tendo assumido maiores proporções no estudo recente intitulado TESTING. Este estudo planeava seguir ao longo de 5 anos uma amostra maior e com critérios de inclusão mais vastos que outros anteriores (TFG entre 20-120mL/min/1.73m² e proteinúria >1g/24h após terapêutica de nefroproteção otimizada), incluindo também doentes de origem asiática, cuja representação noutros estudos era escassa. O intuito principal era o de avaliar a eficácia e segurança da corticoterapia em doentes com NlgA e maior risco de disfunção renal, comparando os

efeitos de doses mais elevadas de metilprednisolona oral (0.6-0.8mg/kg/dia durante 2 meses, seguida de período de desmame até ao total de 6 a 8 meses de tratamento) contra placebo, em doentes sob terapia nefroprotetora. Contudo, foi descontinuado após a randomização de somente 262 doentes, dada a elevada ocorrência de efeitos adversos no grupo que fazia metilprednisolona (14.7% *versus* 3.2%), maioritariamente infeções graves, duas delas fatais. Uma das razões sugeridas para tal desfecho foi a inclusão de indivíduos com parâmetros renais mais severos, *a priori*; outra, foi a variabilidade racial, já que a população era essencialmente de origem chinesa. Apesar disso, os dados colhidos até então evidenciavam menor risco para o decréscimo de 40% da TFG, DRCT e morte consequente da doença renal nos doentes que receberam corticoterapia (5.9% por oposição a 15.9%), bem como menor declínio anual da TFG e importante redução da proteinúria. Assim, está em curso a segunda fase deste mesmo estudo, com doses mais baixas de metilprednisolona. [87]

Entretanto, não se conhecendo claramente os riscos inerentes aos imunossupressores disponíveis para tratamento da NIgA e na ausência de opções mais dirigidas, a histopatologia pode ter potencial para complementar os dados clínicos na escolha do tratamento mais indicado para cada doente. Os achados melhor estudados e que apontam para essa possibilidade são os da pontuação MEST-C. [2, 34, 35] Como notado nalguns estudos, ainda que se tenha verificado uma tendência, sem significado estatístico, para menor perda de função renal nos doentes com mais lesões histológicas submetidos a imunossupressão (aditiva aos iSRAA), o seu valor preditivo (especificamente de M, S, T e C) sofre atenuação nos indivíduos submetidos a corticoides ou outros agentes. Parecem ser, por isso, fatores de risco passíveis de modulação por essas abordagens, ainda que não sejam, considerando o conhecimento atual, suficientes por si só para legitimar decisões terapêuticas (excluindo situações em que revelam dano crónico irreversível ou corroboram GN crescêntica). [45-47]

Nos estudos do grupo de trabalho da Classificação de Oxford, o valor preditivo mais robusto foi, sem surpresa, atribuído à presença de fibrose intersticial/atrofia tubular, alteração de difícil reversão para as atuais possibilidades terapêuticas, ao passo que a hiper celularidade mesangial se associou à menor capacidade preditiva (comparando com S e T). [34] Não obstante, como já foi mencionado, a presença de M1 em doentes com baixo risco de progressão, que seria a situação inicial da doente em estudo, demonstrou associar-se ao desenvolvimento de proteinúria/RPC elevadas em doentes europeus e coreanos. [45, 47, 48, 88] Adicionalmente, o estudo realizado na população coreana por

Choi S. *et al.* demonstrou haver redução da proteinúria em doentes com M1 submetidos a glucocorticoides, embora apenas transitoriamente e sem impacto positivo na variação da TFG concomitante. [47] Em crianças japonesas que clinicamente se destacavam pela proteinúria subnefrótica significativa e apresentavam >80% dos glomérulos com hiper celularidade mesangial, tratadas com anticoagulantes e antiplaquetários, a inclusão de imunossupressão associou-se também a melhoria desse achado histopatológico e estabilização da percentagem de glomérulos com esclerose. Ainda que sem significado estatístico quanto às lesões histológicas, o grupo com imunossupressão (prednisona e AZA) foi o único a demonstrar melhoria da proteinúria ao fim dos 2 anos de tratamento, tendo inclusivamente apresentado menor evolução para DRCT ao fim de 10 anos (5%, contra 14.7%). [89, 90] Deste modo, e tendo em conta o seu potencial na previsão de valores de proteinúria acrescidos, eles próprios fatores de risco para progressão e indicativos da necessidade de imunossupressão, a deteção de M1 é atualmente encarada como possível biomarcador para a necessidade de corticoides em crianças e jovens adultos. [88]

Quanto à perda de valor preditivo do parâmetro S também evidenciada na presença de imunossupressão, análises posteriores vieram levantar a hipótese de haver impacto adicional nessa resposta com a subclassificação deste parâmetro quanto à existência, ou não, de lesões podocíticas. Verificou-se correlação entre a presença de hipertrofia dos podócitos e *tip lesions*, e uma maior redução da proteinúria, bem como menor declínio da TFG ou evolução para DRCT, nos doentes sujeitos a imunossupressão sobreposta aos iSRAA. Por sua vez, os doentes sem corticoterapia e com as mesmas alterações histológicas manifestaram piores resultados que os que tinham S1 sem lesões podocíticas (ou S0). [50] Ainda assim, é necessário notar que os doentes do grupo com corticoterapia, embora tivessem maiores valores de proteinúria, eram também mais jovens e tinham menos atrofia tubular/fibrose intersticial que os não submetidos a imunossupressores, o que pode configurar algum viés.

Já no caso dos parâmetros E e C, o valor preditivo de progressão destas lesões ativas não tem sido consensual, embora tal heterogeneidade de resultados se pareça dever, como referido, à maior implementação de tratamento imunossupressor nestes doentes. Shen *et al.* não conseguiu mostrar relação entre a presença de crescentes em <50% dos glomérulos e de hiper celularidade endocapilar, face ao agravamento da função renal (definido como DRCT depois de uma segunda BR ou diminuição de 30% da TFG). No entanto, verificou a sua reversibilidade em biópsias repetidas após o tratamento

(incluindo, também, diminuição da ocorrência de necrose), acompanhada de melhoria significativa da proteinúria e hematúria, em contraste com os doentes que mantiveram aquelas lesões ativas (ainda que tenha sido igualmente visível agravamento das lesões T). [91] Noutro estudo mais recente, 18 doentes submetidos a tratamento com micofenolato mofetil (MMF) durante 2 anos apresentaram também, ao fim desse período, melhoria significativa da percentagem média de glomérulos com hiperplasia endocapilar e crescentes celulares/fibrocelulares. [92] No que toca a E1, a sua interação com a imunossupressão, aliada ao facto de ter demonstrado capacidade prognóstica de evolução da proteinúria para valores $\geq 1\text{g}/24\text{h}$, em doentes com aparente baixo risco de progressão, pode indicar potencial utilidade na decisão terapêutica. [34, 45, 49] Por sua vez, a avaliação da proporção de crescentes existentes poderá permitir distinguir indivíduos que beneficiariam de imunossupressão (C1) de outros em que o risco poderá não suplantir o benefício (C0 e C2). [46]

A relevância do dano histológico em termos de resposta à corticoterapia encontra-se em análise num estudo prospetivo randomizado de fase 3, entitulado de TIGER (Treatment of IgA Nephropathy according to Renal lesions). Este procura avaliar a eficácia de terapêutica com glucocorticoides (3 pulsos endovenosos seguidos de administração por via oral, durante 4 meses), integrados precocemente num esquema com iSRGA, comparativamente aos iSRGA isolados, após 2 anos de evolução da nefropatia. Decorre em França e incluirá 122 doentes, com documentação de lesão histológica severa com potencial de reversão.

Em contrapartida, na NIGA crescêntica, a existência de $>50\%$ dos glomérulos afetados por crescentes associada a rápida deterioração renal impõe clara necessidade de abordagem mais agressiva – incluindo combinação de imunossupressores. O grupo KDIGO sugere a implementação de terapêutica análoga à da Vasculite ANCA-positiva, nomeadamente corticosteroides e CYF, sendo a evidência disponível ainda limitada. [54] Esta associação, que tem tido benefícios noutras GN crescênticas, foi estudada em 12 doentes com NIGA, submetidos durante 6 meses a um esquema de metilprednisolona e.v. $15\text{mg}/\text{kg}/\text{dia}$ durante 3 dias, seguida de CYF e.v. $0.5\text{g}/\text{m}^2$. Após esse período, observou-se resolução das lesões proliferativas endocapilares e crescentes celulares e redução significativa da creatinémia e da proteinúria, a qual passou de nefrótica para subnefrótica. Estes doentes continuaram sob prednisona oral e terapia de nefroproteção, apresentando, ao fim de 3 anos, menor risco de evolução para DRCT que o grupo de controlos históricos.

[93] Contudo, mesmo com a imunossupressão, esta forma de NIgA continua associada a mau prognóstico de sobrevivência renal.

De facto, a inclusão de outros agentes no esquema imunossupressor além da corticoterapia, apesar do acréscimo de toxicidade esperado, é justificada numa NIgA de evolução clínica acelerada, denunciada pelo contínuo aumento da creatinémia ou por proteinúria nefrótica, ou exibindo histopatologia compatível com inflamação grave. No entanto, a evidência disponível é ainda limitada e inconsistente. Por exemplo, a adição de AZA como manutenção após CYF, concomitantes com prednisolona (num total mínimo de 2 e máximo de 6 anos), em doentes com progressão moderadamente rápida (proteinúria nefrótica e elevação creatinémica mínima de 15% face ao ano anterior), associou-se a redução significativa da proteinúria. Este esquema foi comparado com placebo, sendo que não se registou toxicidade excessiva. A imunossupressão combinada associou-se ainda a estabilidade da função renal em 72% *versus* 5% dos doentes, após 5 anos de seguimento. [94] Em crianças japonesas com menor gravidade clínica, mas com importantes alterações histológicas (incluindo hiper celularidade mesangial, crescentes e glomerulosclerose relativamente marcadas), o tratamento com este antimetabolito além da corticoterapia também se revelou benéfico, incluindo a longo prazo, como visto anteriormente. [89, 90] Contudo, numa amostra maior de 207 doentes randomizados para metilprednisolona e prednisona, combinadas com AZA ou isoladas, administradas durante 6 meses, Pozzi *et al.* não encontrou diferenças significativas na redução da proteinúria ou sobrevivência renal; apenas mais efeitos adversos. [95] Uma das limitações deste estudo foi o facto de muitos doentes não se encontrarem sob iSRAA como recomendado; porém, mesmo num conjunto pequeno de doentes que o fez (mantendo proteinúria $\geq 1\text{g}/24\text{h}$ aos 6 meses), 12 meses de metilprednisolona e AZA tiveram eficácia igual à da corticoterapia simples na melhoria da proteinúria. [81] Por estes motivos, a KDIGO considera o seu uso, a par do da CYF, apenas em contexto de NIgA crescêntica (grau 2D). [54]

Em situações de maior risco de progressão, o MFM, bastante usado na imunossupressão pós-transplante e dotado de maior seletividade contra a imunidade humoral, parece teoricamente promissor; no entanto, o seu uso é desaconselhado pelas atuais *guidelines* KDIGO (grau 2C – sugestão com evidência de baixa qualidade). [54] Com efeito, os resultados das investigações até agora realizadas têm sido discordantes quanto à sua eficácia, acrescentando ainda o facto de terem sido maioritariamente obtidos a partir de amostras de tamanho reduzido e heterogéneas entre si. As diferenças raciais

poderão ser também um dos fatores justificativos dessas discrepâncias, de acordo com alguns autores. De facto, em estudos testados contra placebo, não se têm observado benefícios em caucasianos, como sugerido numa investigação belga com casos moderadamente progressivos submetidos a 3 anos de MFM, ou noutro, inclusivamente terminado precocemente por ausência de eficácia, com doentes dos EUA e Canadá expostos a 6 meses de tratamento. [96, 97] Ainda nos EUA, Frisch *et al.* cessou o seu estudo igualmente mais cedo, por registar uma tendência para piores *outcomes* renais no grupo de doentes sob MFM. Deve salientar-se, no entanto, que os doentes deste último estudo haviam sido selecionados por forma a representarem casos de insuficiência renal mais severa (creatinémia basal média de 2.4mg/dL), o que permite corroborar a ideia de que o potencial terapêutico do MFM se aplicará a estadios mais iniciais, logo, menos fibróticos, da doença. [98] Por outro lado, em pacientes chineses foi demonstrada eficácia prolongada na redução da proteinúria, com 6 meses de terapêutica com este fármaco. Nessa população, que exibia TFG média de cerca de 50mL/min/1.73m², proteinúria >1g/24h apesar de tratamento com iSRAA, e alterações histológicas ligeiras, o uso de MFM refletiu-se em maior sobrevivência renal 6 anos após o tratamento. [99]

As incertezas são, de resto, perpetuadas por dados mais recentes. Numa análise retrospectiva realizada num centro da Inglaterra, em doentes com hiperplasia endocapilar e sem lesões crónicas extensas, a quem é oferecido tratamento de 2 anos com MFM além dos iSRAA, foi documentada redução significativa das lesões E e C após a imunossupressão (tendo o tempo médio entre as BR sido de 24 meses). Porém, esta melhoria não teve impacto clínico aparente; ao fim de 3 anos, a creatinémia permaneceu estável, não se tendo verificado redução do RPC estatisticamente relevante. Por sua vez, um novo ensaio clínico randomizado (ECR) englobando 176 doentes de raça chinesa também falhou em demonstrar maior eficácia na remissão clínica da NIgA com lesões ativas submetida a um esquema terapêutico de 6 meses de MFM e prednisona, comparado com o uso isolado de prednisona em dose alta (embora o primeiro obtivesse menos efeitos adversos). [92, 100] Contudo, Rasche *et al.* observou que, em casos de NIgA avançada, e progressiva mesmo após terapêutica de indução com CYF, o uso de ácido micofenólico em esquema de manutenção trazia benefício acrescido significativo em termos de redução da diminuição da TFG e posterior preservação da mesma, ao longo de um seguimento médio de 6 anos. Este estudo procurava comprovar que aquela seria uma alternativa menos tóxica eficaz, relativamente ao uso sequencial de corticoides em doses elevadas ou nova administração de CYF, nos doentes representados. [101]

Quanto aos inibidores da calcineurina (ciclosporina A e tacrolimus), estes dirigem-se, de forma semelhante, a um alvo mais seletivo, funcionando como inibidores da transcrição génica nos linfócitos T. Uma metanálise recente, limitada, uma vez mais, pela pequena amostragem dos estudos efetuados (perfazendo um total de 374 doentes), concluiu que estes imunossuppressores, adicionados a esquemas com esteroides em doses baixas ou médias, conferem, aos últimos, capacidade aditiva de redução da proteinúria, comparativamente a corticoterapia isolada ou placebo. No entanto, não se verificaram vantagens relativamente ao impacto na função renal, tendo-se associado, ainda, a efeitos adversos acrescidos (especialmente gastrintestinais, neurológicos e hirsutismo). Mais do que isso, alguns dos estudos indicaram aumento da creatinina plasmática superior ao dos doentes não tratados com estes inibidores. Assim, encontram-se excluídos das atuais opções terapêuticas na NIgA. [102]

Em suma, as medidas que existem para intervir numa NIgA com indicadores de progressão mais ou menos severos são limitadas. Doentes com proteinúrias $>1\text{g}/24\text{h}$ e $\text{TFG} >50\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$, numa fase relativamente precoce da patologia, são usualmente abordados com corticoterapia primeiro. Já na presença de fatores de risco mais preocupantes, serão provavelmente ponderadas, desde logo, combinações com outros imunossuppressores, desde que se registe $\text{TFG} >30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ou, independentemente disso, se se tratar de uma GN crescêntica, de curso vasculítico (exceção feita a casos de proteinúria $>3.5\text{g}/24\text{h}$ com somente lesões mínimas, que tendencialmente remitem sob corticoterapia, como a nefropatia homónima). Até à data, não há dados que façam prever necessidade de citotóxicos no caso da doente apresentada, mas a possibilidade de corticoterapia não está tão afastada – quer pela incerteza quanto à sua progressão, quer na eventualidade de surgirem novas recomendações para reavaliação e tomada de decisão terapêutica.

Ainda assim, numa NIgA de curso não acelerado, como poderá ser ainda a desta doente, a pertinência na intervenção sobre essa progressão pode colidir com a insegurança acerca da relação eficácia/segurança que rodeia a imunossupressão sistémica. Nesse sentido, novas terapias, direcionadas de forma mais concisa às vias fisiopatológicas da NIgA, estão atualmente a ser exploradas.

Perspetivas Farmacoterapêuticas Futuras

Uma das alternativas atualmente mais promissoras, o budesonido-TRF/*Targeted Release Formulation*, foca-se no papel do tecido linfoide das mucosas, particularmente o do trato intestinal. Esse pressuposto baseia-se na existência de antígenos alimentares integrando imunocomplexos glomerulares e na descoberta de *loci* de risco ligados à imunidade específica do meio intestinal. [5, 13] Trata-se de uma formulação glucocorticoide oral que permite a libertação do imunossupressor próximo das placas de Peyer ileocecais, teoricamente minimizando os seus efeitos sistémicos sem prejuízo da sua eficácia. Esta nova formulação foi testada num estudo de fase IIb (NEFIGAN) nas doses de 16mg/dia e 8mg/dia, contra placebo, administrados durante 9 meses em doentes com NIgA e proteinúria persistente apesar da terapia de suporte otimizada. Com efeito, o conjunto de doentes tratados com budesonido-TRF manifestou redução significativa da proteinúria (24.4% *versus* 2.7% no grupo placebo), evidenciando relação dose e tempo-dependente, e com boa tolerância sistémica. [59]

Existem igualmente fármacos já conhecidos doutras doenças que estão a ser estudados no âmbito da NIgA. Isso ocorre com o blisibimod (ECR fase II/III, BRIGHT-SC) e atacicept (ECR fase II), péptidos recombinantes humanizados de administração subcutânea usados noutras doenças autoimunes, cujos alvos são, respetivamente, a citocina BAFF e o recetor TACI (que é reconhecido por ambas BAFF e APRIL). As vias destas citocinas, implicadas na geração de plasmócitos secretores de IgA1, constituem potenciais alvos, dado que se registou elevação dos seus níveis séricos e correlação dos mesmos com maior severidade clínica em doentes com NIgA. [18, 19]

A hidroxicloroquina, por sua vez, é um antimalárico que, entre outras ações, afeta o processamento e apresentação de antígenos (ao alcalinizar o meio intracelular) e inibe o TLR-9. A ativação do TLR-9, mediador da imunidade inata, mostrou contribuir para o desenvolvimento de NIgA em murinos; mais do que isso, foi estabelecida associação entre o gene codificador do TLR-9 e maior severidade clínico-histológica da NIgA em indivíduos japoneses. [16, 17] Os resultados de um estudo *paired case-control* com 28 pacientes chineses com proteinúria entre 0.5-2.0g/24h sob losartan, motivaram um ECR. [103] Este último procurou averiguar a eficácia e segurança do fármaco no contexto de terapêutica com iSRAA otimizada, em 60 doentes com proteinúria entre 0.75-3.5g/24h e TFG_e >30mL/min/1.73m². Os seus resultados foram recentemente conhecidos, revelando

superioridade da hidroxicloroquina, comparada com placebo, no decréscimo da proteinúria, após 6 meses de tratamento, sem registo de efeitos adversos severos. [104]

É especulado, também, que a inibição do proteassoma dos plasmócitos com o bortezomib, molécula habitualmente usada na oncologia, poderá frear a produção de IgA1-PG ao interferir no processamento antigénico, assim como favorecer a apoptose daqueles leucócitos ao impedir a degradação do I κ B (fator inibitório do anti-apoptótico e pró-inflamatório NF- κ B). E, de facto, o seu potencial antiproteinúrico ficou documentado numa investigação piloto de doentes com NIgA clinicamente severa; todavia, o bortezomib pode implicar toxicidade gastrointestinal, mielossupressão e neuropatia periférica, o que poderá eventualmente vir a limitar o seu uso. [105, 106]

A modulação da resposta mesangial aos complexos imunes depositados representa igualmente uma hipótese de intervenção. Uma das vias de ativação mais estudadas com esse intuito é a da Syk (tirosina cinase esplénica), sendo que a sua inibição seletiva com o fármaco fostamatinib se associou à diminuição das lesões renais do ponto de vista histológico, repercutindo-se na reversão da proteinúria e hematúria, num modelo animal com GN autoimune estabelecida. [107, 108] Tendo sido já estudado para o tratamento de outras condições autoimunes e hematopoiéticas, um ECR de fase II recente, denominado SIGN, procura avaliar a eficácia de fostamatinib oral no contexto da NIgA.

Outra possibilidade em estudo é o anticorpo monoclonal anti-MASP-2 (*Mannan-binding lectin-associated serine protease-2* – enzima efetora da via da lectina), denominado OMS721. O seu objetivo será o de limitar a ativação do sistema de complemento, cuja relevância na extensão da lesão renal foi corroborada num estudo com doentes coreanos que levantou a hipótese de existir poder preditivo de progressão independente patente nas concentrações séricas de C3 e na intensidade dos depósitos mesangiais de C3. [38, 109] O potencial antiproteinúrico do OMS721 foi observado em 3 de 4 doentes tratados por 6 meses, ao fim de 1 ano de seguimento, pelo que o mesmo se encontra atualmente em análise num ECR de fase III. [110]

AGRADECIMENTOS

Ao longo da realização deste trabalho, contei com a ajuda de várias pessoas que, de várias formas, se revelaram indispensáveis para a sua concretização.

Quero começar por agradecer à Dra. Sónia Silva, pela sua disponibilidade, pelo seu incentivo e pela franqueza, pautada de compreensão e descontração, com que orientou este trabalho e ajudou a fazer os ajustes necessários. Agradeço também ao Professor Doutor Edgar Almeida, que foi quem primeiramente me direccionou quando mostrei interesse em escrever uma tese no âmbito da especialidade de Nefrologia.

Gostaria de agradecer igualmente à paciente que me permitiu usar o seu caso como ponto de partida deste trabalho, pela prontidão e simpatia com que se apresentou e cedeu algum do seu tempo, para que eu a entrevistasse.

Agradeço também aos meus pais, que estiveram sempre presentes, pelo seu amor e apoio incondicionais. Ao meu irmão, aos meus primos, às minhas tias, à Ana Margarida e à Vanessa, pela sua compreensão, de todas as vezes em que recusei os seus convites, e, mais ainda, por não terem desistido de me acompanhar e fazer parar para respirar fundo, quando ficava difícil desfocar do estudo. Obrigada pelo incentivo e pela confiança que mostraram depositar em mim, ao longo destes 6 anos e sempre.

Aos amigos que descobri na faculdade, deixo uma palavra de gratidão por todos os momentos de estudo e desconpressão partilhados; o curso não teria o mesmo significado e a aprendizagem não teria sido a mesma sem vós.

Por fim, não posso deixar de agradecer ao grupo de amigos que conheci no último ano. Obrigada pelas palavras certas, pela omnipresença e aceitação; obrigada por me ajudarem a manter o alento e a não esquecer a razão pela qual escolhi esta missão.

Apesar de ter escolhido este percurso para mim, não o tenho feito sozinha; estas conquistas não são só minhas. Quero dedicá-las a todos aqueles que me acompanharam, de perto e de longe. Sou grata por poder traçar o meu caminho junto ao vosso.

Aqueles que passam por nós, não vão sós, não nos deixam sós.

Deixam um pouco de si, levam um pouco de nós.

Antoine de Saint-Exupéry

ANEXOS

Anexo 1 – Valores Laboratoriais de Referência

Amostra	Parâmetro	Valores de Referência
Sangue	Eritrócitos	3.90-5.00×10 ¹² /L
	Hemoglobina	12.0-16.0g/dL
	VGM	80-100fL
	HGM	26-34pg
	Ureia	13-43mg/dL
	Creatinina	0.50-0.90mg/dL
	Ácido Úrico	2.4-5.7mg/dL
	Triglicerídeos	< 150mg/dL
	Colesterol Total	< 200mg/dL
	Colesterol da fração HDL	> 40mg/dL
	Colesterol da fração LDL	< 130mg/dL
	AST/GOT	< 32UI/L
	ALT/GOT	12-78UI/L
	CK/CPK	26-192UI/L
	Na	136-145mmol/L
	K	3.5-5.1mmol/L
	Cl	98-107mmol/L
	Ca	8.6-10.0mg/L
	P	2.5-4.5mg/dL
	Albumina	3.5-5.4g/dL
	IgA	70-230mg/dL
	C3	79-152mg/dL
	C4	10-40mg/dL
Urina e Doseamentos Urinários	Proteínas totais (urina 24h)	< 150mg/24h

Anexo 2 – Relatório da Ecografia Renal (27/03/2014)

“Rins em localização habitual, normodimensionados e de contornos regulares.

Espessura parenquimatosa e diferenciação parênquimo-sinusal mantidas.

Sem lesões focais expansivas com ponto de partida renal.

Sem aspetos de uropatia obstrutiva.

Discreta densificação da gordura envolvendo o rim esquerdo (enquadrável no contexto pós-biópsia da examinada), sem contudo se documentar líquido livre valorizável ou coleções perirrenais atribuíveis a hematomas.”

Anexo 3 – Relatório da Biópsia Renal (26/03/2014)

“Glomérulos – Um glomérulo esclerosado. Nos restantes glomérulos há proliferação mesangial. Cápsulas e espaços de Bowman normais.

Tubos – Sem alterações apreciáveis.

Interstício – Sem alterações apreciáveis.

Vasos – Arteríolas normais.

Vermelho Congo – Pesquisa de substância amiloide negativa.

IMF – Depósito granuloso de IgA e IgM segmentar.

Conclusão: Nefropatia IgA.

Classificação de Oxford: M1, S0, E0, T0.”

Anexo 4 – Classificação de Oxford: Critérios MEST-C [2, 34, 35(adaptado)]

Achado Histopatológico	Pontuação
(M) Hiper celularidade Mesangial Mais de 3 células mesangiais por área mesangial.	M0: <50% dos glomérulos afetados M1: >50% dos glomérulos afetados
(E) Hiper celularidade Endocapilar Aumento do número de células no interior do capilar glomerular com consequente redução do seu lúmen.	E0: nenhum glomérulo afetado E1: pelo menos 1 glomérulo afetado
(S) Glomerulosclerose Segmentar Adesão ou esclerose (obliteração do lúmen capilar por MEC) apenas numa porção do capilar glomerular.	S0: nenhum glomérulo afetado S1: pelo menos 1 glomérulo afetado
(T) Atrofia Tubular/Fibrose Intersticial Percentagem de área cortical acometida com o achado predominante (respetivamente, espessamento da membrana basal tubular com redução do lúmen tubular, ou aumento de MEC entre os túbulos corticais renais).	T0: $\leq 25\%$ da área cortical afetada T1: 26-50% da área cortical afetada T2: >50% da área cortical afetada
(C) Crescentes Celulares/Fibrocelulares Percentagem de glomérulos com lesões extracapilares ativas (em que há acumulação de mais de 2 camadas de células, ocupando mais de 10% da circunferência do espaço Bowman, sendo os crescentes celulares compostos por >50% de células e os fibrocelulares por <50% de células e <90% de MEC).	C0: crescentes ausentes C1: >0 e >25% dos glomérulos afetados C2: $\geq 25\%$ dos glomérulos afetados

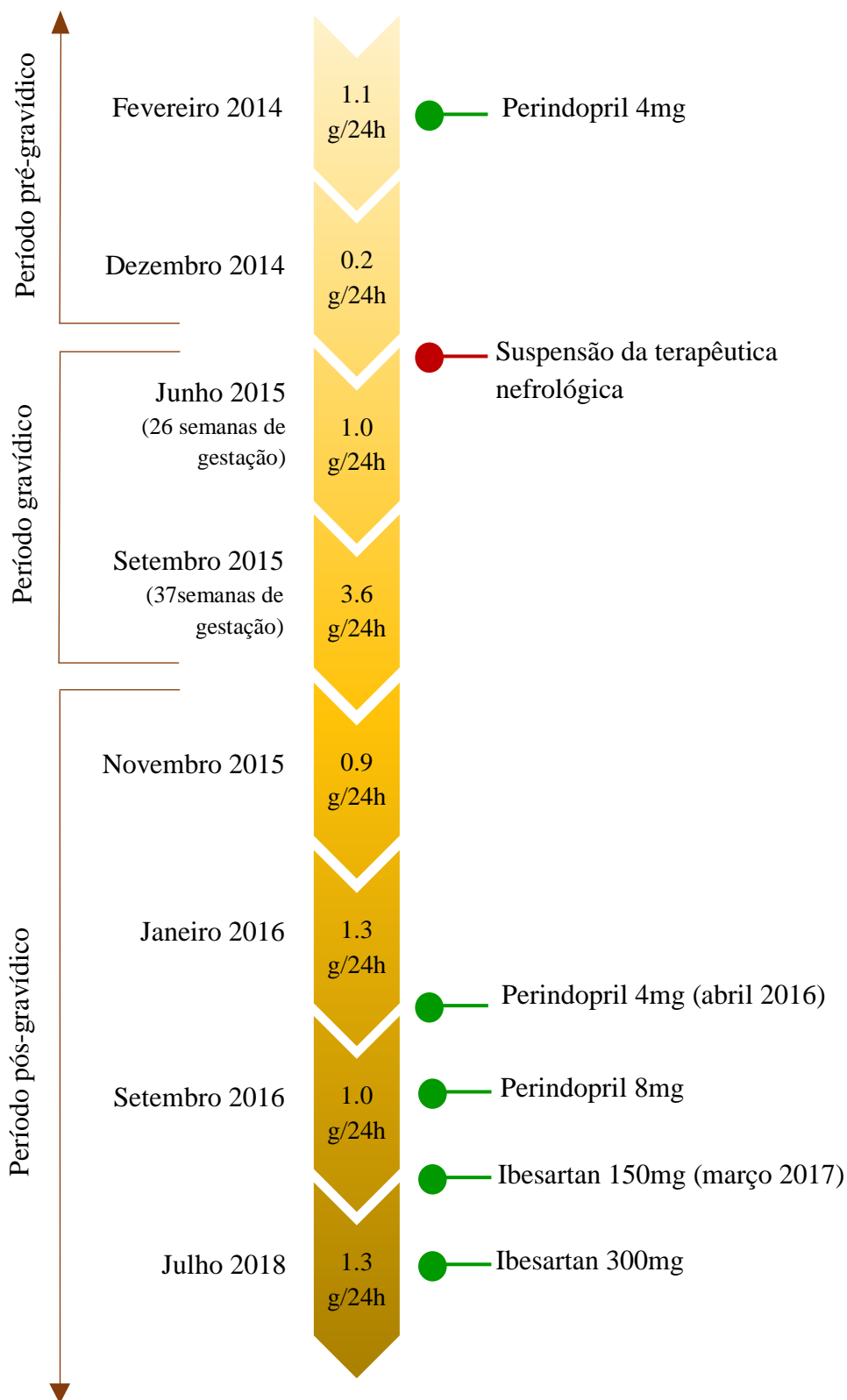
Anexo 5 – Definição de Pré-eclâmpsia [70]

Condição definida pela existência de HTA e proteinúria a partir das 20 semanas de gestação, sendo, por sua vez, cada um destes achados considerado presente quando:

- (1) TAS ≥ 140 mmHg ou TAD ≥ 90 mmHg, registadas em duas medições com um mínimo de 4 horas de intervalo, numa doente previamente normotensa, ou (2) TAS ≥ 160 mmHg ou TAD ≥ 110 mmHg, neste caso podendo ser registadas em medições separadas por minutos (dada a necessidade de terapêutica anti-hipertensiva pronta);
- Proteinúria ≥ 0.3 g em urina de 24h, RPC ≥ 0.3 ou proteinúria $\geq 1+$ em tira de teste rápido da urina (caso não seja possível medição quantitativa).

FIGURAS

Figura 1 – Variação da proteinúria e implementação terapêutica de iSRAA ao longo do tempo.



BIBLIOGRAFIA

1. McGrogan A., Franssen C. F., and de Vries C. S. (2011) The Incidence of Primary Glomerulonephritis Worldwide: A Systematic Review of the Literature. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 26:414–430.
2. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society *et al.* (2009) The Oxford classification of IgA Nephropathy: Pathology Definitions, Correlations, and Reproducibility. *Kidney International* 76:546-556.
3. Lai K. N., Tang S. C. W., Schena F. P., Novak J., Tomino Y., Fogo A. B., and Glassock R. J. (2016) IgA Nephropathy. *Nature Reviews - Disease Primers* 2:1-20.
4. O'Shaughnessy M. M., Hogan S. L., Bawana D. T., Coppo R., Fogo A. B., and Jennette J. C. (2017) Glomerular Disease Frequencies by Race, Sex and Region: Results from the International Kidney Biopsy Survey. *Nephrology Dialysis Transplantation* 33:661-669.
5. Kiryluk K., Novak J., and Gharavi A. G. (2013) Pathogenesis of Immunoglobulin A Nephropathy: Recent Insight from Genetic Studies. *Annual Review of Medicine* 64:339-356.
6. Carvalho E., do Sameiro Faria M., Nunes J. P., *et al.* (2006) Renal Diseases: A 27-Years Renal Biopsy Study. *Journal of Nephrology* 19:500–507. (consultado a 2 de agosto de 2018)
7. Gutiérrez E. *et al.* (2012) Long-Term Outcomes of IgA Nephropathy Presenting with Minimal or No Proteinuria. *Journal of the American Society of Nephrology* 23:1753-1760. (consultado a 5 de setembro de 2018)
8. Gharavi A. G., Kiryluk K., Choi M., *et al.* (2012) Genome-Wide Association Study Identifies Susceptibility Loci for IgA Nephropathy. *Nature Genetics* 43:321-327.
9. Suzuki H., Kiryluk K., Novak J., *et al.* (2011) The Pathophysiology of IgA Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology* 22:1795–1803.
10. Suzuki H., Moldoveanu Z., Hall S., *et al.* (2008) IgA1-Secreting Cell Lines from Patients with IgA Nephropathy Produce Aberrantly Glycosylated IgA1. *The Journal of Clinical Investigation* 118:629-639.
11. Qin W., Zhou Q., Yang L.-C., *et al.* (2005) Peripheral B Lymphocyte b1,3-Galactosyltransferase and Chaperone Expression in Immunoglobulin A Nephropathy. *Journal of Internal Medicine* 258:467-477.

12. Feehally J., Farrall M., Boland A., *et al.* (2010) HLA has Strongest Association with IgA Nephropathy in Genome-Wide Analysis. *Journal of the American Society of Nephrology* 21:1791–1797. (consultado a 2 de agosto de 2018)
13. Kiryluk K., Li Y., Scolari F., *et al.* (2014) Discovery of New Risk Loci for IgA Nephropathy Implicates Genes Involved in Immunity Against Intestinal Pathogens. *Nature Genetics* 46:1187-1196. (consultado a 2 de agosto de 2018)
14. Yu X.-Q., Li M., Zhang H., *et al.* (2012) A Genome-Wide Association Study in Han Chinese Identifies Multiple Susceptibility Loci for IgA Nephropathy. *Nature Genetics* 44:178-182.
15. Donadio M. E., Loiacono E., Peruzzi L., *et al.* (2014) Toll-like Receptors, Immunoproteasome and Regulatory T Cells in Children with Henoch–Schönlein Purpura and Primary IgA Nephropathy. *Pediatric Nephrology* 29:1545-1551.
16. Kajiyama T., Suzuki Y., Kihara M., *et al.* (2011) Different Pathological Roles of Toll-like Receptor 9 on Mucosal B Cells and Dendritic Cells in Murine IgA Nephropathy. *Clinical and Developmental Immunology* 2011:819646.
17. Suzuki H., Suzuki Y., Narita I., *et al.* (2008) Toll-like Receptor 9 Affects Severity of IgA Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology* 19:2384–2395.
18. Xin G., Shi W., Xu L.X., *et al.* (2013) Serum BAFF is Elevated in Patients with IgA Nephropathy and Associated with Clinical and Histopathological Features. *Journal of Nephrology* 26:683–90. (*abstract* consultado a 26 de agosto de 2018)
19. Zhai Y.-L., Zhu L., Shi S.-F., *et al.* (2016) Increased APRIL Expression Induces IgA1 Aberrant Glycosylation in IgA Nephropathy. *Medicine* 95:e3099.
20. McCarthy D. D., Kujawa J., Wilson C., *et al.* (2011) Mice Overexpressing BAFF Develop a Commensal Flora-dependent, IgA-associated Nephropathy. *The Journal of Clinical Investigation* 121:3991–4002.
21. Kim Y. G., Alvarez M., Suzuki H., *et al.* (2015) Pathogenic Role of a Proliferation Inducing Ligand (APRIL) in Murine IgA Nephropathy. *PLoS ONE* 10:e0137044.
22. Xie Y., Chen X., Nishi S., *et al.* (2004) Relationship Between Tonsils and IgA Nephropathy as well as Indications of Tonsillectomy. *Kidney International* 65:1135-1144.
23. Gharavi A. G., Moldoveanu Z., Wyatt R. J., *et al.* (2008) Aberrant IgA1 Glycosylation is Inherited in Familial and Sporadic IgA Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology* 19:1008–1014.

24. Suzuki H., Fan R., Zhang Z., *et al.* (2009) Aberrantly Glycosylated IgA1 in IgA Nephropathy Patients is Recognized by IgG Antibodies with Restricted Heterogeneity. *The Journal of Clinical Investigation* 119:166-1677.
25. Grossetête B., Launay P., Lehuen A., *et al.* (1998) Down-regulation of Fc α Receptors on Blood Cells of IgA Nephropathy Patients: Evidence for a Negative Regulatory Role of Serum IgA. *Kidney International* 53:1321-1335. (consultado a 4 de agosto de 2018)
26. Wyatt R. J., and Julian B. A. (2013) IgA Nephropathy. *The New England Journal of Medicine* 368:2402-2414.
27. Lai K. N., Leung J. C., Chan L. Y., *et al.* (2008) Activation of Podocytes by Mesangial-derived TNF-alpha: Glomerulo-Podocytic Communication in IgA Nephropathy. *American Journal of Physiology – Renal Physiology* 294:F945–F955.
28. Chan L. Y. Y., Leung J. C. K., Tsang A. W. L., *et al.* (2005) Activation of Tubular Epithelial Cells by Mesangial-derived TNFalpha: Glomerulo-Tubular Communication in IgA Nephropathy. *Kidney International* 67:602–612.
29. Lai K. N., Tang S. C. W., and Leung J. C. K. (2011) Recent Advances in IgA Nephropathy — The Glomerulo-Podocytic-Tubular Communication. *Advances in Otorhinolaryngology* 72:40–44.
30. Roos A., Rastaldi M. P., Calvaresi N., *et al.* (2006) Glomerular Activation of the Lectin Pathway of Complement in IgA Nephropathy Is Associated with More Severe Renal Disease. *Journal of the American Society of Nephrology* 17:1724-1734.
31. Roberts I. S. D. (2014) Pathology of IgA Nephropathy. *Nature Reviews Nephrology* 10:445-454.
32. Zhu L., Zhai Y.-L., Wang F.-M., *et al.* (2015) Variants in Complement Factor H and Complement Factor H-related Protein Genes, CFHR3 and CFHR1, Affect Complement Activation in IgA Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology* 26:1195–1204.
33. D’Amico, G. (2004) Natural History of Idiopathic IgA Nephropathy and Factors Predictive of Disease Outcome. *Seminars in Nephrology* 24:179–196.
34. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society *et al.* (2009) The Oxford Classification of IgA Nephropathy: Rationale, Clinicopathological Correlations, and Classification. *Kidney International* 76:534-545.

35. Trimarchi H., Barrat J., Cattran D. C., *et al.* Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society (2017) Oxford Classification of IgA Nephropathy 2016: An Update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney International* 91:1014-1021.
36. Bellur S. S., Troyanov S., Cook H. T., and Roberts I. S. D. (2011) Immunostaining Findings in IgA Nephropathy: Correlation with Histology and Clinical Outcome in the Oxford Classification Patient Cohort. *Nephrology Dialysis Transplantation* 26:2533–2536.
37. Shin D. H., Lim B. J., Han I. M., *et al.* (2016) Glomerular IgG Deposition Predicts Renal Outcome in Patients with IgA Nephropathy. *Modern Pathology* 29:743-752.
38. Kim S. J., Koo H. M., Lim B. J., *et al.* (2012) Decreased Circulating C3 Levels and Mesangial C3 Deposition Predict Renal Outcome in Patients with IgA Nephropathy. *PLoS ONE* 7:e40495.
39. Nasri H., Sajjadih S., Mardani S., *et al.* (2013) Correlation of Immunostaining Findings with Demographic Data and Variables of Oxford classification in IgA Nephropathy. *Journal of Nephropathology* 2:190–195.
40. Xie J., Kiryluk K., Li Y., *et al.* (2016) Fine Mapping Implicates a Deletion of CFHR1 and CFHR3 in Protection from IgA Nephropathy in Han Chinese. *Journal of the American Society of Nephrology* 27:3187– 3194.
41. Lee H. J., Choi S. Y., Jeong K. H., *et al.* (2013) Association of C1q Deposition with Renal Outcomes in IgA Nephropathy. *Clinical Nephrology* 80:98–104. (*abstract* consultado a 30 de agosto de 2018)
42. Espinosa M., Ortega R., Sánchez M., *et al.* Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN) (2014) Association of C4d Deposition with Clinical Outcomes in IgA Nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 9:897–904.
43. Magistroni R., D’Agati V. D., Appel G. B, and Kiryluk K. (2015) New Developments in the Genetics, Pathogenesis, and Therapy of IgA Nephropathy. *Kidney International* 88:974-989.
44. Lv J., Shi S., Xu D., *et al.* (2013) Evaluation of the Oxford Classification of IgA Nephropathy: A Systematic Review and Meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases* 62:891–899. (*abstract* consultado a 28 de agosto de 2018)

45. Tesar V., Troyanov S., Bellur S., *et al.* (2014) Corticosteroids in IgA Nephropathy: A Retrospective Analysis from the VALIGA Study. *Journal of the American Society of Nephrology* 26:2248-2015.
46. Haas M., Verhave J. C., Liu Z.-H., *et al.* (2017) A Multicenter Study of the Predictive Value of Crescents in IgA Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology* 28:691-701. (consultado a 27 de agosto de 2018)
47. Choi S., Lee D., Jeong K. H., *et al.* (2009) Prognostic Relevance of Clinical and Histological Features in IgA Nephropathy Treated with Steroid and Angiotensin Receptor Blockers. *Clinical Nephrology* 72:353–359. (*abstract* consultado a 28 de agosto de 2018)
48. Barbour S. J., Espino-Hernandez G., Reich H. N., *et al.* Oxford Derivation, North American Validation and VALIGA Consortia (2016) The MEST Score Provides Earlier Risk Prediction in IgA Nephropathy. *Kidney International* 89:167–175. (*abstract* consultado a 30 de agosto)
49. Chakera A., MacEwen C., Bellur S. S., *et al.* (2016) Prognostic Value of Endocapillary Hypercellularity in IgA Nephropathy Patients with no Immunosuppression. *Journal of Nephrology* 29:367–375.
50. Bellur S. S., Lepeyre F., Vorobyeva O., *et al.* (2017) Evidence from the Oxford Classification Cohort Supports the Clinical Value of Subclassification of Focal Segmental Glomerulosclerosis in IgA Nephropathy. *Kidney International* 91:235-243.
51. Coppo R., Troyanov S., Bellur S., *et al.* (2014) Validation of the Oxford Classification of IgA Nephropathy in Cohorts with Different Presentations and Treatments. *Kidney International* 86:828-836.
52. Zhang X., Shi S., Ouyang Y., *et al.* (2018) A validation study of crescents in predicting ESRD in patients with IgA nephropathy. *Journal of Translational Medicine* 16:115.
53. Berthoux F., Mohey H., Laurent B., *et al.* (2011) Predicting the risk for dialysis or death in IgA nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology* 22:752.
54. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International, Suppl.* 2012; 2:209-217.
55. Nam K. H., Kie J. H., Lee M. J., *et al.* (2014) Optimal Proteinuria Target for Renoprotection in Patients with IgA Nephropathy. *PLoS ONE* 9:e101935.

56. Reich H. N., Troyanov S., Scholey J. W., *et al.* (2007) Remission of Proteinuria Improves Prognosis in IgA Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology* 18:3177–3183.
57. Pozzi C., Andrulli S., Del Vecchio L., *et al.* (2004) Corticosteroid Effectiveness in IgA Nephropathy: Long-Term Results of a Randomized, Controlled Trial. *Journal of the American Society of Nephrology* 15:157–163.
58. Inker L. A., Mondal H., Greene T., *et al.* (2016) Early Change in Urine Protein as a Surrogate End Point in Studies of IgA Nephropathy: An Individual-Patient Meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases* 68:392-401. (*abstract* consultado a 26 de agosto de 2018)
59. Fellström B. C., Barrat J., Cook H., *et al.* (2017) Targeted-Release Budesonide Versus Placebo in Patients with IgA Nephropathy (NEFIGAN): A Double-blind, Randomised, Placebo-Controlled Phase 2b Trial. *The Lancet*. Published Online March 28, 2017: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30550-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30550-0).
60. Vivante A., Afek A., Frenkel-Nir Y., *et al.* (2011) Persistent Asymptomatic Isolated Microscopic Hematuria in Israeli Adolescents and Young Adults and Risk for End-Stage Renal Disease. *Journal of the American Medical Association* 306:729-736.
61. Shen P., He L., Huang D. (2008) Clinical Course and Prognostic Factors of Clinically Early IgA Nephropathy. *The Netherlands Journal of Medicine* 6:242-247.
62. Han L., Yang Z., Li K., *et al.* (2014) Antepartum or Immediate Postpartum Renal Biopsies in Preeclampsia/Eclampsia of Pregnancy: New Morphologic and Clinical Findings. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology* 7(8):5129-5143.
63. Iwasaki C., Moriyama T., Tanaka K., *et al.* (2016) Effect of Hematuria on the Outcome of Immunoglobulin A Nephropathy with Proteinuria. *Journal of Nephrology* 5:72-78.
64. Tanaka K., Moriyama T., Iwasaki C., *et al.* (2015) Effect of Hematuria on the Outcome of IgA Nephropathy with Mild Proteinuria. *Clinical and Experimental Nephrology* 19:815-821. (*abstract* consultado a 5 de setembro de 2018)
65. Sevillano A.M., Gutiérrez E., Yuste C., *et al.* (2017) Remission of Hematuria Improves Renal Survival in IgA Nephropathy. *Journal of American Society of Nephrology* 28: 3089–3099.

66. Cheung C. K. PhD, and Barrat J. PhD. Clinical Presentation and Diagnosis of IgA Nephropathy. Lam A. Q. ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (consultado a 27 de julho de 2018)
67. Jullien P., Laurent B., Berthoux F., *et al.* (2018) Repeat Renal Biopsy Improves the Oxford Classification-Based Prediction of Immunoglobulin A Nephropathy Outcome. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1–8.
68. Caliskan Y., Ozluk Y., Celik D., *et al.* (2016) The Clinical Significance of Uric Acid and Complement Activation in the Progression of IgA Nephropathy. *Kidney & Blood Pressure Research* 41:148-157.
69. Shi Y., Chen W., Jalal D., *et al.* (2011) Clinical Outcome of Hyperuricemia in IgA Nephropathy: A Retrospective Cohort Study and Randomized Controlled Trial. *Kidney & Blood Pressure Research* 35:153-160.
70. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in Pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2013 Nov. 122 (5): 1122-31.
71. Maixnerova D., Ling C., Hall S., *et al* (2019) Galactose-deficient IgA1 and the corresponding IgG autoantibodies predict IgA nephropathy progression. *PLoS ONE* 14(2): e0212254. [https:// doi.org/10.1371/journal.pone.0212254](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212254) (consultado a 13 de maio de 2019)
72. Hladunewich M. A., Bramham K., Jim B., and Maynard S. (2017) Managing Glomerular Disease in Pregnancy. *Nephrology Dialysis Transplantation* 32:i48-i56.
73. Su X., Lv J., Liu Y., *et al.* (2017) Pregnancy and Kidney Outcomes in Patients With IgA Nephropathy: A Cohort Study. *American Journal of Kidney Diseases* 70:262-269.
74. Limardo M., Imbasciati E., Ravani P., *et al.* Collaborative Group of the Italian Society of Nephrology (2010) Pregnancy and Progression of IgA Nephropathy: Results of an Italian Multicenter Study. *American Journal of Kidney Diseases* 56:506-512.
75. Liu Y., Ma X., Zheng J., *et al.* (2016) A Systematic Review and Meta-Analysis of Kidney and Pregnancy Outcomes in IgA Nephropathy. *American Journal of Nephrology* 44:187-193.
76. Piccolli G. B., Kooij I. A., Attini R., *et al.* (2018) A Systematic Review on Materno-Foetal Outcomes in Pregnant Women with IgA Nephropathy: A Case of “Late-Maternal” Preeclampsia? *Journal of Clinical Medicine* 7, 212.

77. Park S., Yoo K. D., Park J. S., *et al.* (2017) Pregnancy in Women with Immunoglobulin A Nephropathy: are Obstetrical Complications Associated with Renal Prognosis? *Nephrology Dialysis Transplantation* 33:459-465.
78. Oh H. J., Han S. H., Yoo D. E., *et al.* (2011) Reduced Pre-Pregnancy Proteinuria is Associated with Improving Postnatal Maternal Renal Outcomes in IgA Nephropathy Women. *Clinical Nephrology* 76:447-454. (*abstract* consultado a 7 de setembro de 2018)
79. Cheng, J., Zhang W., Zhang X. H., *et al.* (2009) ACEI/ARB Therapy for IgA Nephropathy: a Meta Analysis of Randomised Controlled Trials. *International Journal of Clinical Practice* 63:880-888.
80. Rauen T., Eitner F., Fitzner C., *et al.* (2015) STOP-IgAN Investigators: Intensive supportive care plus immunosuppression in IgA nephropathy. *The New England Journal of Medicine* 373: 2225- 2236.
81. Stangou M., Ekonomidou D., Giamalis P., *et al.* (2011) Steroids and Azathioprine in the Treatment of IgA Nephropathy. *Clinical and Experimental Nephrology* 15:373-380.
82. Pozzi C., Bolasco PG., Fogazzi GB., *et al.* (1999) Corticosteroids in IgA Nephropathy: A Randomised Controlled Trial. *Lancet* 353:883-887.
83. Manno C., Torres D. D., Rossini M., *et al.* (2009) Randomized Controlled Clinical Trial of Corticosteroids Plus ACE-Inhibitors with Long-term Follow-up in Proteinuric IgA Nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation* 24:3694-3701.
84. Rodrigues J. C., Haas M., and Reich H. N. (2017) IgA Nephropathy. *Clinical Journal of The American Society of Nephrology* 12:677-686. (consultado a 22 de agosto de 2018)
85. Coppo R. (2013) Is a Legacy Effect Possible in IgA Nephropathy? *Nephrology Dialysis Transplantation* 28:1657-1662.
86. Coppo R. (2017) Corticosteroids in IgA Nephropathy: Lessons from Recent Studies. *Journal of The American Society of Nephrology* 28:25-33.
87. Lv J., Zhang H., Wong M. G, *et al.* (2017) Effect of Oral Methylprednisolone on Clinical Outcomes in Patients With IgA Nephropathy: The TESTING Randomized Clinical Trial. *The Journal of the American Medical Association* 318:432-442. (consultado a 21 de agosto de 2018)
88. Coppo R. (2018) IgA Nephropathy: A European Perspective in the Corticosteroid Treatment. *Kidney Diseases* 4:58-64.

89. Yoshikawa N., Ito H., Sakai T., *et al.* (1999) A Controlled Trial of Combined Therapy for Newly Diagnosed Severe Childhood IgA Nephropathy. *Journal of The American Society of Nephrology* 10:101-109.
90. Kamei K., Nakanishi K., Ito S, Saito M., *et al.* (2011) Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group: Long-term results of a Randomized Controlled Trial in Childhood IgA nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 6:1301–1307.
91. Shen XH., Liang SS., Chen HM., *et al.* (2015) Reversal of Active Glomerular Lesions after Immunosuppressive Therapy in Patients with IgA Nephropathy: A Repeat-Biopsy Based Observation. *Journal of Nephrology* 28:441-449.
92. Beckwith H., Medjeral-Thomas N., Galliford J., *et al.* (2017) Mycophenolate Mofetil Therapy in Immunoglobulin A Nephropathy: Histological Changes After Treatment. *Nephrology Dialysis Transplantation* 32:i123-i128.
93. Tumlin JA., Lohavichan V., and Hennigar R. (2003) Crescentic, Proliferative IgA Nephropathy: Clinical and Histological Response to Methylprednisolone and Intravenous Cyclophosphamide. *Nephrology Dialysis Transplantation* 18:1321–1329. (*abstract* consultado a 24 de Agosto)
94. Ballardie F.W., and Roberts I. S. D. (2002) Controlled Prospective Trial of Prednisolone and Cytotoxics in Progressive IgA Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology* 13: 142-148.
95. Pozzi C., Andrulli S., Pani A., *et al.* (2010) Addition of Azathioprine to Corticosteroids Does Not Benefit Patients with IgA Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology* 21:1783-1790.
96. Maes B. D., Oyen R., Claes K., *et al.* (2004) Mycophenolate Mofetil in IgA Nephropathy: Results of a 3-year Prospective Placebo-Controlled Randomised Study. *Kidney International* 65:1842–1849.
97. Hogg RJ, Bay RC, Jennette JC *et al.* (2015) Randomised Controlled Trial of Mycophenolate Mofetil in Children, Adolescents and Adults with IgA Nephropathy. *American Journal of Kidney Diseases* 66:783–791. (*abstract* consultado a 25 de agosto de 2018)
98. Frisch G., Lin J., Rosenstock J., *et al.* (2005) Mycophenolate Mofetil (MMF) vs Placebo in Patients with Moderately Advanced IgA Nephropathy: a Doubleblind Randomised Controlled Trial. *Nephrology Dialysis Transplantation* 20:2139–2145.

99. Tang S. C. W., Tang A. W. C., Wong S. S. H., *et al.* (2010) Long-Term Study of Mycophenolate Mofetil Treatment in IgA Nephropathy. *Kidney International* 77:543–549.
100. Hou J.H., Le W. B., Chen N., *et al.* (2017) Mycophenolate Mofetil Combined With Prednisone Versus Full-Dose Prednisone in IgA Nephropathy With Active Proliferative Lesions: A Randomized Controlled Trial. *American Journal of Kidney Diseases* 69:788-795.
101. Rasche F. M., Keller F., Rasche W. G., *et al.* (2015) Sequential Therapy with Cyclophosphamide and Mycophenolic Acid in Patients with Progressive IgA Nephropathy - A Long-Term Follow-up. *Clinical & Experimental Immunology* 183:307-316.
102. Song YH., Cai GY, Xiao YF., *et al.* (2017) Efficacy and Safety of Calcineurin Inhibitor Treatment for IgA Nephropathy: A Meta-Analysis. *BMC Nephrology* 18:61.
103. Gao R, Wei W., Wen Y., and Li X. (2017) Hydroxychloroquine Alleviates Persistent Proteinuria in IgA Nephropathy. *International Urology and Nephrology* 49:1233-1241.
104. Liu LJ, Yang YZ, Shi SF, *et al* (2019) Effects of Hydroxychloroquine on Proteinuria in IgA Nephropathy: A Randomized Controlled Trial. *American Journal of Kidney Diseases*. (*abstract* consultado a 13 de maio de 2019)
105. Hartono C., Chung M., Perlman A. S., *et al.* (2018) Bortezomib for Reduction of Proteinuria in IgA Nephropathy. *Kidney International Reports* 3:861-866.
106. Yeo S. C., Liew A., and Barrat J. (2015) Emerging Therapies in Immunoglobulin A Nephropathy. *Nephrology (Carlton, Vic.)* 20:788-800.
107. Kim M. J., McDaid J. P., McAdoo S. P., *et al.* (2012) Spleen Tyrosine Kinase Is Important in the Production of Proinflammatory Cytokines and Cell Proliferation in Human Mesangial Cells following Stimulation with IgA1 Isolated from IgA Nephropathy Patients. *The Journal of Immunology* 189:3751-3758.
108. McAdoo S. P., Reynolds J., Bhangai G., *et al.* (2014) Spleen Tyrosine Kinase Inhibition Attenuates Autoantibody Production and Reverses Experimental Autoimmune GN. *Journal of the American Society of Nephrology* 25:2291-2302.
109. Maillard N., Wyatt R. J., Julian B. A., *et al.* (2015) Current Understanding of the Role of Complement in IgA Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology* 26:1503-1512.

110. <https://www.businesswire.com/news/home/20171106005600/en/Extended-Improvement-OMS721-Treated-Patients-IgA-Nephropathy-Presented> (consultado a 30 de agosto de 2018)
111. Cheung C. K. PhD, and Barrat J. PhD. Pathogenesis of IgA nephropathy. Lam A. Q. ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (consultado a 27 de julho de 2018)
112. Cattran D. C. MD, and Appel G. B. MD. Treatment and prognosis of IgA nephropathy. Lam A. Q. ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (consultado a 27 de julho de 2018)
113. Radhakrishnan J. MD, MS. Glomerular disease: Evaluation and differential diagnosis in adults. Lam A. Q. ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (consultado a 27 de julho de 2018)